

АЦЦП-негативный ревматоидный артрит — клинические и иммунологические особенности

Д.А. Дибров¹



Д.А. Дибров – аспирант
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
(научный руководитель – д.м.н.
А.С. Авдеева) ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой»

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Дибров
Данил Алексеевич,
dibrov995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov,
dibrov995@gmail.com

Поступила 18.02.2022
Принята 23.05.2022

В зависимости от наличия лабораторных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), — выделяют серопозитивный и серонегативный варианты ревматоидного артрита (РА). Иммунологические субтипы различаются по факторам риска, иммунопатогенезу и характеру течения заболевания.

Представлен обзор данных, касающихся иммунологических и клинических особенностей АЦЦП-негативного варианта РА. Присутствие АЦЦП в периферической крови отражает наличие прогрессирующего эрозивного процесса с преобладанием воспалительного компонента и вовлечением В-клеток. При АЦЦП-негативном субтипе преобладают пролиферативные изменения; важное значение в патогенезе играют нарушения, связанные с Т-клеточным звеном, в первую очередь с CD4⁺ Т-лимфоцитами. Для данного варианта заболевания характерен менее выраженный эрозивный процесс, однако воспалительная активность при обоих субтипах РА может быть сопоставима. Ранняя диагностика, регулярный контроль активности заболевания и стратегия «лечения до достижения цели» рекомендованы как для позитивного, так и для негативного по АЦЦП РА, однако эффективность отдельных препаратов при этих субтипах может значительно различаться.

Ключевые слова: антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный артрит, АЦЦП-негативный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит

Для цитирования: Дибров ДА. АЦЦП-негативный ревматоидный артрит — клинические и иммунологические особенности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):314–326.

ACCP-NEGATIVE RHEUMATOID ARTHRITIS – CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES

Danil A. Dibrov¹

Depending on the presence of laboratory biomarkers: rheumatoid factor IgM and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP), “seropositive” and “seronegative” variants of rheumatoid arthritis (RA) are distinguished. Immunological subtypes differ in risk factors, immunopathogenesis, and the course of the disease.

A review of data concerning immunology and clinical features of ACCP-negative rheumatoid arthritis is presented. The presence of ACCP in the peripheral blood reflects the progressive erosive process with a predominance of the inflammatory component and involvement of the B cells. Proliferative changes predominate in the ACCP-negative subtype; disorders associated with the T-cell link, primarily with CD4⁺ T-lymphocytes, play an important role in pathogenesis. This variant of the disease is characterized by a less pronounced erosive process, but the inflammatory activity in both subtypes of RA can be comparable. Early diagnosis, regular monitoring of the disease activity and the «treat to target» strategy are recommended for both positive and negative ACCP RA, however, the effectiveness of individual drugs in these subtypes may vary significantly.

Key words: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid arthritis, ACCP-negative rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis

For citation: Dibrov DA. ACCP-negative rheumatoid arthritis – clinical and immunological features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):314–326 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2022-314-326

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. В зависимости от наличия лабораторных биомаркеров: IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), — выделяют серопозитивный и серонегативный варианты РА. Иммунологические субтипы различаются по факторам риска, иммунопатогенезу и характеру течения заболевания.

Факторы риска

Генетическая предрасположенность к заболеванию характерна для обоих иммунологических субтипов РА, при АЦЦП-позитивном она составляет 50%, а при АЦЦП-негативном — около 20% [2, 3]. Ассоциация с наличием РА, спондилоартритов или системных заболеваний соединительной ткани у родственников в равной степени характерна для обоих субтипов [4]. В рамках генов главного комплекса гистосовместимости для АЦЦП-позитивного варианта характерно наличие аллелей «общего» эпитопа HLA-DRB1, а для АЦЦП-негативного субтипа — аллели HLA-DR3 [5, 6]. При изучении генетических полиморфизмов РА вне HLA по отношению к серологическому статусу по АЦЦП были выделены 3 группы локусов [7]. Локусы первой группы характерны для АЦЦП-позитивного субтипа: AFF3, CCR6, CCL21, IL2RA и CD28 [7–12]. Локусы второй группы ассоциированы с РА независимо от серологического статуса: TNFAIP3, C5orf30, STAT4, ANKRD55, BLK, RPTN22 [7–12]. К третьей группе относятся локусы генов предрасположенности к АЦЦП-негативному субтипу: CLYBL, SMIM2, SPP1, CLEC16A, IRF5, DCIR [7–12]. Наиболее значимая связь АЦЦП-негативного РА выявлена с полиморфизмом ANKRD55, функции которого еще не изучены, однако известно о его ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями: рассеянным склерозом, воспалительными миопатиями, болезнью Крона и др. [13] Примечательно, что экспрессия ANKRD55 тесно взаимосвязана с изоформами белка 14-3-3, который активно изучается в качестве потенциального биомаркера РА [13–15]. Другие значимые при серонегативном РА гены, *IRF5* и *DHCR7*, кодируют часть рецептора и фермент, участвующие в метаболизме витамина D [16, 17]. Негенетические факторы риска для субтипов также различаются. Курение является важным фактором риска только для АЦЦП-позитивного РА [18]. Но при этом хронические респираторные заболевания служат

фактором риска РА независимо от иммунологического субтипа [19]. Отмечено, что наиболее значительный модифицируемый фактор риска АЦЦП-негативного РА — это ожирение [18, 20–23].

Иммунологическая характеристика

Известно, что антитела к цитруллинированным белкам не только имеют значение для диагностики РА, но также играют важную роль в патогенезе заболевания [24]. Иммунопатогенетические особенности АЦЦП-негативного варианта РА в настоящее время малоизучены из-за гетерогенности его подтипов и сложности выявления единого механизма развития патологии. На ранней стадии АЦЦП-негативного РА у циркулирующих CD4⁺ Т-клеток обнаружен специфический комплекс STAT-3 генов («автограф»), ассоциированный с повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ) 6 и трансформацией недифференцированного артрита в РА независимо от изначальной активности заболевания (диагностическая чувствительность (ДЧ) — 85%; диагностическая специфичность (ДС) — 75%) [25, 26]. Специфические полиморфизмы в локусах STAT-3 и STAT-4 выявлены у АЦЦП-негативных пациентов с РА [27]. В эксперименте на культуре клеток было показано, что стимуляция ИЛ-6 приводит к экспрессии STAT-3 комплекса генов у «наивных» CD4⁺ Т-клеток, их активации и пролиферации с последующим уклоном дифференциации в Т-хелперы 1-го типа (Th1) [28]. В синовиальной ткани и периферической крови пациентов с ранней стадией РА обнаружено коррелирующее с активностью заболевания большое количество CD161⁺ Th17-клеток, имеющих STAT-3-опосредованную резистентность к воздействию Т-регуляторных клеток [29–31]. CD161⁺ Th17-клетки обладают способностью к конверсии в «неклассические» CD161⁺ Th1-клетки и цитокиновой «полифункциональностью»: в больших количествах синтезируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон (ИФН) γ , ИЛ-2 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [30–32]. Следовательно, нарушение иммунологической толерантности и формирование самоподдерживающегося воспаления на доклинической стадии РА не обязательно включает в себя аутореактивность со стороны В-клеток и синтез аутоантител.

При изучении клеточного состава синовиальной ткани у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов получены противоречивые результаты: так, по данным ряда авторов, при проведении иммуногистохимического анализа не было обнаружено различий между двумя субтипами

заболевания [33, 34]. В других работах у АЦЦП-позитивных пациентов отмечена значительная лимфоцитарная инфильтрация, у АЦЦП-негативных — большая толщина синовиальной оболочки и более выраженный фиброз [35, 36]. M.J. Lewis и соавт. [37], предложившие классификацию синовиальной ткани на основе патологических типов (патотипов) транскрипции генов, включающей лимфо-миелоидный, диффузный миелоидный и пауци-иммунный варианты, также отмечают различия с учетом серологического статуса пациентов. При лимфо-миелоидном патотипе наблюдались самые высокие уровни АЦЦП, РФ, С-реактивного белка (СРБ), значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) и суммарного счета Шарпа; при пауци-иммунном — самые низкие; при диффузном миелоидном — промежуточные [38]. Было показано, что для АЦЦП-негативных пациентов характерно наличие диффузного миелоидного и пауци-иммунного патотипов, при которых медленнее прогрессирует деструкция суставов [38–40]. Установлено, что для В-клеток, дендритных клеток, макрофагов синовиальной ткани АЦЦП-негативных пациентов характерна повышенная экспрессия хемокинов CCL13, CCL18, а для Т-клеток, дендритных клеток и макрофагов — фермента матриксной металлопротеиназы 3 (ММП-3) [40]. CCL13 (CC motif chemokine ligand 13; monocyte chemoattractant protein 4) — хемокин, который может блокировать апоптоз фибробластов синовиальной ткани и индуцировать ангиогенез, что способствует образованию паннуса [41]. Известно, что синтез CCL13 повышается при воздействии ФНО- α [41]. CCL18 (CC chemokine ligand 18; pulmonary and activation-regulated chemokine, macrophage inflammatory protein-4, dendritic cell-chemokine 1, alternative macrophage activation associated CC-chemokine-1) синтезируется преимущественно дендритными клетками и макрофагами, в физиологических условиях выполняет супрессорную функцию и поддерживает иммунологическую толерантность [42]. При патологических состояниях CCL18 стимулирует избыточную конверсию моноцитов в М2-макрофаги, активирует фибробластоподобные синовиоциты, блокирует хемотаксис, опосредованный другими хемокинами (CCR1-5) [43–46]. Нарушение регуляции синтеза CCL18 обуславливает «профибротический» эффект, так как высокие титры хемокина выявлены в коже и легких у пациентов с системной склеродермией [47, 48] и в легких больных идиопатическим легочным фиброзом [49, 50]. ММП-3 (стромелизин 1) — это протеолитический фермент, который синтезируется В-клетками и синовиальными фибробластами, экспрессируется в ткани паннуса, активирует проколлагеназу и способствует разрушению хряща [51–53]. Известно, что ММП-3 отражает активность РА и позволяет прогнозировать развитие эрозий [54, 55]. Высокий уровень ММП-3 у АЦЦП-негативных пациентов с недифференцированным артритом может быть предиктором развития РА (ДЧ=63,6%; ДС=81,5%) [56, 57].

В периферической крови отмечена корреляция уровней ИЛ-1 β , антагониста рецептора ИЛ1, ИЛ-9, ИЛ-15, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, ГМ-КСФ с АЦЦП [58]. При изучении секреции цитокинов в синовиальной ткани у АЦЦП-негативных пациентов выявлено значительное повышение синтеза CD4⁺ Т-клетками ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-22 [39]. ИЛ-2 в больших количествах стимулирует пролиферацию Т-клеток и NK-клеток (natural killer), а в низких дозах способствует росту числа Т-регуляторных

клеток [59]. ИЛ-22 стимулирует пролиферацию фибробластов, синтез хемокина CCL2 и индуцирует экспрессию RANKL [60, 61]. ИЛ-2 и ИЛ-22 реализуют свои эффекты преимущественно путем активации JAK-STAT сигнального пути [59, 62]. У АЦЦП-позитивных пациентов в синовиальной жидкости выявляются более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ17F и хемокина CCL20, опосредующего миграцию Th17- и В-лимфоцитов во вторичные лимфоидные ткани [33, 63].

Известно, что при РА в синовиальной ткани выше экспрессия toll-подобных рецепторов (TLR, toll-like receptors), что является одним из механизмов инициации и поддержания воспаления в суставе [64–66]. У АЦЦП-негативных пациентов показано повышение экспрессии только TLR2, в то время как у АЦЦП-позитивных значительно усилена экспрессия TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8 [67]. Повышенная активация TLR2 вызывает нарушение функций митохондрий с последующим изменением метаболических процессов в клетках, что приводит к оксидативному стрессу, синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов [68]. Связывание цитруллинированных белков с TLR4 может вызывать активацию макрофагов [69], а TLR7, TLR8, TLR9 стимулируют синтез ИФН в результате реакции на нуклеиновые кислоты, которые могут в большом количестве оказаться во внеклеточном пространстве в результате АЦЦП-индуцированного NETоза [70–72].

Таким образом, накопленные данные позволяют говорить о наличии существенных различий иммунологических нарушений при разных субтипах РА в зависимости от выявления АЦЦП. Присутствие АЦЦП в периферической крови отражает развитие прогрессирующего эрозивного процесса с преобладанием воспалительного компонента и вовлечением В-клеток. При АЦЦП-негативном субтипе большее значение имеют CD4⁺-клетки, а в патологическом состоянии доминирует пролиферативно-фибротический процесс [73].

Клинические фенотипы АЦЦП-негативного варианта РА

Различные генетические и иммунологические факторы обуславливают широкий спектр эпидемиологических и клинических признаков, характерных для отдельных подтипов АЦЦП-негативного варианта РА. У части пациентов с серонегативным РА при дополнительном лабораторном обследовании выявляются другие высокоспецифичные аутоантитела: к карбамилированным белкам (анти-Карб), цитруллинированному и ацетилованному виментину (анти-MCV), пептидил-аргинин-деаминазе (анти-ПАД), RA33 и др. [74–76]. Более подробно роль новых аутоантител обсуждалась в наших предыдущих публикациях [77]. Аутоантитела способны вызывать образование и накопление иммунных комплексов, формирующих в суставах локальные очаги воспаления, поддерживаемые привлеченными нейтрофилами, активированными макрофагами и фибробластами [78]. При этом «дополнительные» аутоантитела могут не только иметь диагностическое значение, но и ассоциироваться с характерными для определенных иммунологических подтипов клиническими признаками. Например, обнаружение анти-Карб и анти-ПАД3/4 у пациентов с РА ассоциировалось с интерстициальным поражением легких [79–81]; высокого уровня анти-MCV — с системными проявлениями РА (кожный

васкулит, нейропатия, плеврит, перикардит) [82]; анти-ПАД2 — с относительно легким течением заболевания, меньшим количеством пораженных суставов и эрозий [83]. Известно, что наличие РФ и АЦЦП позволяет прогнозировать эффективность анти-В-клеточной терапии [84–86], но также было показано, что обнаружение анти-MCV позволяет предсказать ответ на ритуксимаб (РТМ) [87, 88], а анти-Карб — на абатацепт (АБЦ) [89].

Другим подтипом АЦЦП-негативного РА является деструктивный артрит с высокой секрецией цитокина TNFSF14 и специфическим клональным профилем CD8⁺-клеток, при котором отмечается прогрессирующее разрушение лучезапястных и крупных суставов, а также рефрактерность к проводимой терапии [90]. TNFSF14 активно исследуется в контексте онкологических заболеваний, в связи с чем накоплены обширные данные о его регуляции и физиологических функциях [91]. Эффекты TNFSF14 зависят от воспринимающих его рецепторов и клеток. Рецептор LIGHT (Lymphotoxin, exhibits Inducible expression and competes with Herpes Simplex Virus Glycoprotein D for Herpes Virus Entry Mediator, a receptor expressed by T cells) — белок, который экспрессируется Т-клетками, NK-клетками и дендритными клетками, — обладает стимулирующим эффектом в отношении активации и пролиферации Т-клеток [92]. Другой рецептор, LTβR, экспрессируется эпителиальными, стромальными, дендритными и миелоидными клетками, а его функция заключается в регуляции развития лимфоидных структур [93, 94]. В экспериментах на мышах выявлена тесная связь TNFSF14 (LIGHT) с регуляцией ремоделирования костной ткани [95, 96]. Также отмечено, что у пациентов с РА повышение экспрессии TNFSF14 (LIGHT) может индуцировать остеокластогенез и костную резорбцию [97].

Отдельным подвидом РА, который встречается как у позитивных, так и у негативных по АЦЦП пациентов, можно считать вариант с гетерозиготным носительством мутаций в гене *MEFV*, кодирующем пирин, ассоциированный с усилением активности инфламماسом и избыточным синтезом ИЛ-1β, ИЛ-18 [98]. Ген *MEFV* широко известен и изучен ввиду его этиопатогенетического значения для семейной средиземноморской лихорадки — наследственного моногенного аутовоспалительного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Наличие мутаций *MEFV* не повышает риск возникновения РА, но при развитии данного заболевания придает ему черты аутовоспалительной патологии, обуславливает более тяжелое течение, лихорадку и серозиты, а также положительный эффект терапии колхицином [98–100].

Отдельным подтипом является РА с началом в пожилом возрасте. АЦЦП-негативный вариант РА обычно манифестирует в более позднем возрасте, чем АЦЦП-позитивный [101–104]. При дебюте РА у пожилых пациентов характерны отсутствие РФ, высокие значения СРБ и СОЭ, острое начало заболевания с лихорадкой, потерей веса и вовлечением крупных проксимальных суставов, что имеет клиническое сходство с ревматической полимиалгией [105]. Отмечены также изменения и в цитокиновом профиле: у пожилых пациентов по сравнению с молодыми повышен уровень ИЛ-6 и снижено содержание ФНО-α [106]. Учитывая высокую коморбидность и опасность полипрагмазии, остается дискуссионным вопрос разработки отдельной стратегии терапии для этой группы больных. Согласно накопленным данным, в пожилом возрасте реже

назначается терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и чаще используются глюкокортикоиды, при этом активность заболевания выше, чем у молодых пациентов [103, 104].

Наличие патогенетических особенностей и подвидов иммунологических субтипов позволяет поставить вопрос о том, насколько такое деление согласуется с клинической картиной и может иметь значение для диагностики и выбора терапии. Критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [107] значительно менее чувствительны в отношении АЦЦП-негативных пациентов на ранней стадии РА [108]. На стадии, предшествующей появлению артрита, у АЦЦП-негативных пациентов меньше длительность артралгий и больше число болезненных суставов [109]. При этом боль в основном локализована в суставах кистей, а у АЦЦП-позитивных пациентов чаще вовлечены также суставы нижних конечностей. В настоящее время данные исследований о степени активности РА в зависимости от наличия АЦЦП противоречивы. В некоторых публикациях показано, что АЦЦП-позитивный вариант РА ассоциирован с более высокими показателями активности по DAS28 как на ранних стадиях, так и при длительном периоде наблюдения [110–113]. Но в большинстве исследований на ранней стадии РА не наблюдалось существенных различий активности заболевания у позитивных и негативных по АЦЦП больных [114–120]. Нельзя исключить, что активность заболевания более тесно связана с РФ, а наличие АЦЦП в этом случае является «сопутствующим» фактором [121]. Учитывая распределение баллов в критериях ACR/EULAR 2010 г. [107], при серонегативном субтипе активность заболевания на момент установления диагноза может быть даже выше, поскольку для его подтверждения необходимо иметь большее количество вовлеченных суставов [122–125]. Примечательно, что если пациент с недифференцированным артритом (НДА) или ранней стадией РА оказывается серонегативным, то повторное тестирование на АЦЦП будет малоинформативным, так как сероконверсия происходит редко (ранний РА — до 6,5%, НДА — до 8,9%) и не влияет на терапию [126–128].

Инструментальная диагностика АЦЦП-негативного варианта РА

В связи с отсутствием специфических серологических маркеров в диагностике АЦЦП-негативного РА особенно актуальным является инструментальное исследование. Рентгенография кистей и стоп — это стандартный метод, позволяющий выявить околосуставной остеопороз, сужение щелей суставов, эрозии костей, остеолитиз, подвывихи, контрактуры и определить рентгенологическую стадию, что дает возможность оценить характер течения и прогноз заболевания [1]. По данным рентгенографии у АЦЦП-позитивных пациентов с РА отмечается более выраженный эрозивный процесс [110–113, 117, 118, 122, 129–133] даже при сопоставимой активности заболевания [134]. Известно, что АЦЦП ассоциированы с активацией остеокластов в костном мозге больных РА и индукцией костной резорбции [135]. Для АЦЦП-негативных больных РА темп дальнейшего рентгенологического прогрессирования коррелировал с количеством эрозий и суммарным

счетом Шарпа в модификации ван дер Хейде на момент установления диагноза [136, 137]. Характер изменений на рентгенограммах различается в зависимости от уровня АЦЦП. Так, при высоком содержании АЦЦП выявлено большее количество эрозий и более выраженное сужение щелей плюснефаланговых (особенно 5-го), 2-го и 3-го пястнофаланговых и лучезапястных суставов, в то время как при отсутствии АЦЦП сопоставимые изменения обнаружены только в лучезапястных суставах [129, 130]. Финальные стадии изменений суставов кистей также различаются. У АЦЦП-положительных пациентов могут развиваться выраженный эрозивный процесс, подвывихи пястнофаланговых и межфаланговых суставов, анкилозы суставов запястий. При АЦЦП-негативном РА пястнофаланговые и межфаланговые суставы могут оставаться интактными, а в запястьях происходит лизис костей с их укорочением и уменьшением высоты запястий, отмечается образование околоуставных оссификатов. В результате формируется картина, напоминающая выгоревшую свечу и капли воска вокруг [129]. Однако при установлении диагноза и назначении терапии пациентам с ранней стадией РА следует учитывать, что данные рентгенографии у АЦЦП-положительных и АЦЦП-негативных больных могут быть сопоставимы до развернутой стадии заболевания [121–125, 138].

В настоящее время для обследования больных РА также широко используются ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ и МРТ позволяют уже на ранней стадии заболевания выявлять как эрозии, так и субклинические признаки активного воспаления: синовиты, теносиновиты, тендиниты [139–144]. УЗИ является относительно доступным и распространенным методом диагностики, который за короткое время позволяет определить наличие и выраженность синовитов, степень пролиферации и васкуляризации синовиальной ткани [140, 141, 143]. Комбинация диагностических критериев ACR/EULAR 2010 г. и результатов УЗИ суставов кистей значительно улучшает диагностику АЦЦП-негативного РА на ранних стадиях [145, 146]. АЦЦП-негативный РА по данным УЗИ отличается от АЦЦП-положительного количеством и локализацией эрозий, синовитов, а также особенностями перфузии сосудов синовиальной оболочки, которые выявляются при доплеровском исследовании [130, 147]. С помощью МРТ может быть обнаружен отек костного мозга (остеит) и выявляется больше эрозий, чем при УЗИ и рентгенографии [145, 148]. У АЦЦП-негативных пациентов с артралгиями при МРТ выявляются признаки субклинического синовита [149]. Обнаружение при МРТ эрозий (ДЧ=68%; ДС=78%), синовитов (ДЧ=91%) и теносиновитов (ДЧ=82%) у пациентов с НДА помогает установить диагноз АЦЦП-негативного РА на ранней стадии [150, 151]. По данным МРТ, образование эрозий связано с персистирующим остеитом и не зависит от локального синовита [152]. У негативных и положительных по АЦЦП пациентов количество синовитов и теносиновитов сопоставимо, но остеиты при АЦЦП-негативном РА встречаются реже и после назначения терапии купируются быстрее, чем при серопозитивном, что подтверждает меньшая активность эрозивного процесса [153, 154].

P. Santos-Moreno и соавт. [155] с целью оптимизации диагностики серонегативного РА предложили поэтапный алгоритм проведения инструментальных обследований. При наличии клинических проявлений, но отсутствии

специфических серологических маркеров на первом этапе оценивалась длительность заболевания. Пациентам, болеющим более 2 лет, проводилась рентгенография кистей и стоп с целью обнаружения эрозий. При длительности заболевания менее 2 лет или при отсутствии эрозий по данным рентгенографии пациентам выполнялось УЗИ для выявления синовитов или эрозий. Обнаружение синовитов (минимум в 2 суставах) и эрозий предполагало установление диагноза РА; их отсутствие и наличие признаков остеоартрита (дегенеративные изменения) авторы считали показаниями для повторного УЗИ через 6 месяцев; сомнительные результаты (минимальные синовиты или наличие синовита только в 1 суставе) были поводом для направления на МРТ. Пациентам с эрозиями и/или остеитом по данным МРТ был установлен диагноз РА, остальным же рекомендовано наблюдение и пересмотр диагноза. По мнению авторов, такой процесс обследования является более дорогостоящим на этапе диагностики заболевания, однако позволяет избежать гипердиагностики серонегативного РА и излишних затрат на терапию.

Особенности терапии АЦЦП-негативного РА

Важным вопросом является обсуждение стратегии терапии АЦЦП-негативного РА и возможности экстраполяции на него данных исследований АЦЦП-положительного варианта заболевания [156]. Одним из основных факторов благоприятного прогноза в отношении активности заболевания, как и при АЦЦП-положительном РА, является раннее начало лечения [138]. У АЦЦП-негативных пациентов с РА стандартная терапия, проводившаяся согласно рекомендациям EULAR [157] и ACR [111, 113, 122, 124, 158], позволяла более эффективно снижать активность заболевания (по DAS28). Кроме того, АЦЦП-негативные пациенты чаще достигают безлекарственной ремиссии на фоне терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [117, 159–161]. При этом пациенты с высокими показателями воспалительной активности (СРБ, сывороточного амилоида А, ММП-1, ММП-3) и быстрым их снижением чаще отвечают на терапию и достигают ремиссии [162]. Но при длительном наблюдении национальной когорты в Нидерландах было отмечено, что на протяжении 25 лет совершенствование стратегии терапии сопровождалось улучшением функционального статуса, снижением смертности и повышением частоты безлекарственной ремиссии только для АЦЦП-положительного контингента пациентов [163]. У пациентов с ранним АЦЦП-негативным РА монотерапия метотрексатом (25 мг в неделю) была сопоставима по эффективности с применением гидроксихлорохина (400 мг в сутки), но стоит отметить, что в исследовании участвовали небольшие группы пациентов [164]. В исследовании BeSt продемонстрировано, что при АЦЦП-негативном РА на ранней стадии комбинированная терапия метотрексатом, сульфасалазином, преднизолоном или метотрексатом и инфликсимабом была более эффективна, чем монотерапия метотрексатом или сульфасалазином [165]. Применение преднизолона менее эффективно при АЦЦП-негативном варианте РА [118, 164, 166].

Авторы современных клинических рекомендаций по терапии РА [1] при неэффективности БПВП и в отдельных клинических ситуациях предлагают назначать ГИБП. При изучении результатов терапии ГИБП было показано,

что среди пациентов с неэффективностью двух и более ГИБП больше серонегативных по РФ и АЦЦП [167]. По результатам систематического обзора [168] и метаанализа [169] не обнаружено существенных различий между иммунологическими подтипами по эффективности терапии ингибиторами ФНО- α (иФНО- α). Однако отмечено, что «выживаемость» иФНО- α в течение 3 лет в реальной клинической практике выше при АЦЦП-негативном РА [170]. Как было упомянуто ранее, терапия АБЦ и РТМ у серонегативных пациентов значительно менее эффективна чем у серопозитивных [84–86, 171]. Ингибитор ИЛ-6 – тоцилизумаб (ТЦЗ) – также менее эффективен при серонегативном РА [171], но различия по эффективности невелики, и при проведении логистического регрессионного анализа АЦЦП не идентифицированы в качестве предикторов ответа на терапию ТЦЗ [172–174]. Более того, по данным метаанализа [175], эффективность ТЦЗ была ассоциирована с обнаружением РФ, а не АЦЦП. Серонегативность по АЦЦП коррелировала с повышением риска развития инфекций на фоне лечения ТЦЗ [176]. Клинически и экономически более оправданным вариантом коррекции терапии при неэффективности иФНО- α является переход к ГИБП с альтернативным механизмом действия [177–182]. При сравнении РТМ и ТЦЗ их эффективность после потери эффекта иФНО- α была сопоставима [183]. Однако в аналогичном исследовании [184] при проведении биопсии и дополнительном анализе количества В-клеток и паттернов экспрессии РНК в синовиальной ткани было обнаружено, что эти результаты подтверждаются только у пациентов с высоким содержанием В-клеток в синовии и лимфо-миелоидным патотипом. У больных с небольшим количеством В-клеток в синовиальной ткани ТЦЗ был значительно более эффективен, чем РТМ. При этом у АЦЦП-негативных пациентов инфльтрация В-клетками и экспрессия РНК, свойственная В-клеточному патотипу, обычно менее выражены [38–40].

Еще одним актуальным и перспективным классом препаратов для терапии РА являются ингибиторы Янускиназы (JAK, Janus kinase) [185]. По результатам проведенных исследований, они не уступают по эффективности ГИБП как при неудовлетворительных результатах применения БВПП [186, 187], так и при отсутствии ответа на терапию иФНО- α [188, 189]. В настоящее время наиболее широко распространенным в клинической практике препаратом из группы JAK ингибиторов является тофациитиниб (ТОФА) [190, 191]. Он в большей степени воздействует на JAK-1 и JAK-3 [192]. Не выявлено различий по эффективности терапии ТОФА между АЦЦП-негативными и АЦЦП-позитивными больными РА [193]. При этом

у серонегативных пациентов «выживаемость» ТОФА в течение 3 лет выше, чем у серопозитивных [170].

Принимая во внимание иммунологические особенности АЦЦП-негативного субтипа РА, перспективным препаратом для его лечения представляется маврилимуаб. Это ГИБП, направленный на рецептор ГМ-КСФ, блокада которого вызывает уменьшение количества активированных нейтрофилов и макрофагов, что приводит к снижению воспалительной активности [194]. Продemonстрирована эффективность терапии РА маврилимуабом в I и II фазах клинических исследований [195]. На фоне терапии маврилимуабом у пациентов с РА снижается экспрессия рецептора ИЛ-2 α и ИЛ-22/ИЛ-17-сигнального пути, а также подавляется активность Т-клеток [196]. Высокая активность этих иммунологических факторов характерна для воспаления при АЦЦП-негативном варианте РА [29–32]. В настоящее время проходит III фаза клинических исследований, и пока нет данных об оценке эффективности маврилимуаба с учетом позитивности по АЦЦП. Однако отмечено, что у серонегативных по анти-ПАД4 пациентов ответ на терапию лучше, чем у серопозитивных [197].

Суммируя приведенную информацию, можно сделать заключение о значительных различиях иммунологических субтипов РА. АЦЦП-негативный вариант отличается от АЦЦП-позитивного по генетическим и средовым факторам предрасположенности. Специфические механизмы иммунологических нарушений обуславливают различия клинических проявлений и эффективности терапии. Ранняя диагностика и стратегия «лечения до достижения цели» не менее эффективны у АЦЦП-негативных пациентов, но их реализация в условиях реальной клинической практики затруднена из-за отсутствия общепринятого подхода к курации данного контингента больных с учетом особенностей субтипа. Перспективными направлениями являются дальнейшее изучение экспрессии генов, связанных с регуляцией иммунного ответа, и оценка отдельных иммунологических субтипов РА, что даст возможность оптимизировать терапию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):916–923. doi: 10.1002/art.24385
3. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: Role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2773–2782. doi: 10.1002/art.38097
4. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: A register-based case-control study in Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):183–189. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206133
5. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Huizinga TW, Toes RE, de Vries RR. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor

- for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1117–1121. doi: 10.1002/art.21739
6. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, Schreuder GM, Breedveld FC, Huizinga TW, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3058–3062. doi: 10.1002/art.21302
7. De Stefano L, D'Onofrio B, Manzo A, Montecucco C, Bugatti S. The genetic, environmental, and immunopathological complexity of autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12386. doi: 10.3390/ijms222212386
8. Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012;44(12):1336–1340. doi: 10.1038/ng.2462
9. Terao C, Ohmura K, Kochi Y, Ikari K, Okada Y, Shimizu M, et al. Anti-citrullinated peptide/protein antibody (ACPA)-negative RA shares a large proportion of susceptibility loci with ACPA-positive RA: A meta-analysis of genome-wide association study in a Japanese population. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):104. doi: 10.1186/s13075-015-0623-4
10. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506(7488):376–381. doi: 10.1038/nature12873
11. Viatte S, Plant D, Bowes J, Lunt M, Eyre S, Barton A, et al. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anti-citrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1984–1990. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201225
12. Viatte S, Massey J, Bowes J, Duffus K; arcOGEN Consortium, Eyre S, Barton A, et al. Replication of associations of genetic loci outside the HLA region with susceptibility to anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1603–1613. doi: 10.1002/art.39619
13. Ugidos N, Mena J, Baquero S, Alloza I, Azkargorta M, Elortza F, et al. Interactome of the autoimmune risk protein ANKRD55. *Front Immunol.* 2019;10:2067. doi: 10.3389/fimmu.2019.02067
14. Li L, Chen J, Jiang Y. Diagnostic accuracy of 14-3-3 η protein in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(11):1602–1604. doi: 10.1111/1756-185X.14007
15. Wu Y, Dai Z, Wang H, Wang H, Wu L, Ling H, et al. Serum 14-3-3 η is a marker that complements current biomarkers for the diagnosis of RA: Evidence from a meta-analysis. *Immunol Invest.* 2022;51(1):182–198. doi: 10.1080/08820139.2020.1817069
16. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2202–2210. doi: 10.1002/art.22704
17. Wei WH, Viatte S, Merriman TR, Barton A, Worthington J. Genotypic variability based association identifies novel non-additive loci DHCR7 and IRF4 in sero-negative rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2017;7(1):5261. doi: 10.1038/s41598-017-05447-1
18. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133. doi: 10.1186/ar2022
19. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Nyberg F, Tornling G, et al. Respiratory diseases as risk factors for seropositive and seronegative rheumatoid arthritis and in relation to smoking. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):61–68. doi: 10.1002/art.41491
20. Lahiri M, Luben RN, Morgan C, Bunn DK, Marshall T, Lunt M, et al. Using lifestyle factors to identify individuals at higher risk of inflammatory polyarthritis (results from the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk and the Norfolk Arthritis Register – the EPIC-2-NOAR Study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):219–226. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202481
21. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):107–112. doi: 10.1002/acr.21749
22. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body mass index and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2859. doi: 10.1097/MD.0000000000002859
23. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: A prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1914–1922. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205459
24. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):277–294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277–294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
25. Pratt AG, Swan DC, Richardson S, Wilson G, Hilkens CM, Young DA, et al. A CD4 T cell gene signature for early rheumatoid arthritis implicates interleukin 6-mediated STAT3 signalling, particularly in anti-citrullinated peptide antibody-negative disease. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1374–1381. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200968
26. Anderson AE, Maney NJ, Nair N, Lendrem DW, Skelton AJ, Diboll J, et al. Expression of STAT3-regulated genes in circulating CD4+ T cells discriminates rheumatoid arthritis independently of clinical parameters in early arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1250–1258. doi: 10.1093/rheumatology/kez003
27. Seddighzadeh M, Gonzalez A, Ding B, Ferreira-Iglesias A, Gomez-Reino JJ; Rheumatoid Arthritis Network and Coordinated Project, et al. Variants within STAT genes reveal association with anticitrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in 2 European populations. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1509–1516. doi: 10.3899/jrheum.111284
28. Ridgley LA, Anderson AE, Maney NJ, Naamane N, Skelton AJ, Lawson CA, et al. IL-6 mediated transcriptional programming of naïve CD4+ T cells in early rheumatoid arthritis drives dysregulated effector function. *Front Immunol.* 2019;10:1535. doi: 10.3389/fimmu.2019.01535
29. Basdeo SA, Moran B, Cluxton D, Canavan M, McCormick J, Connolly M, et al. Polyfunctional, pathogenic CD161+ Th17 lineage cells are resistant to regulatory T cell-mediated suppression in the context of autoimmunity. *J Immunol.* 2015;195(2):528–540. doi: 10.4049/jimmunol.1402990
30. Miao J, Zhang K, Lv M, Li Q, Zheng Z, Han Q, et al. Circulating Th17 and Th1 cells expressing CD161 are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):194–201. doi: 10.3109/03009742.2013.846407
31. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Kobashigawa T, Yamanaka H. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)Th1 cells) to CD161(+)Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4186027. doi: 10.1155/2016/4186027
32. Kotake S, Yago T, Kobashigawa T, Nanke Y. The plasticity of Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Med.* 2017;6(7):67. doi: 10.3390/jcm6070067
33. Gómez-Puerta JA, Celis R, Hernández MV, Ruiz-Esquivel V, Ramírez J, Haro I, et al. Differences in synovial fluid cytokine levels but not in synovial tissue cell infiltrate between anti-citrullinated peptide/protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R182. doi: 10.1186/ar4372
34. Cantaert T, Brouard S, Thurlings RM, Pallier A, Salinas GF, Braud C, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire

- in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1944–1956. doi: 10.1002/art.24635
35. van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, van Laar JM. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):53–60. doi: 10.1002/art.23148
 36. Orr C, Najm A, Biniecka M, McGarry T, Ng CT, Young F, et al. Synovial immunophenotype and anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients: Relationship to treatment response and radiologic prognosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(11):2114–2123. doi: 10.1002/art.40218
 37. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep.* 2019;28(9):2455–2470.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.091
 38. Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):761–772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539
 39. Floudas A, Canavan M, McGarry T, Mullan R, Nagpal S, Veale DJ, et al. ACPA status correlates with differential immune profile in patients with rheumatoid arthritis. *Cells.* 2021;10(3):647. doi: 10.3390/cells10030647
 40. Wu X, Liu Y, Jin S, Wang M, Jiao Y, Yang B, et al. Single-cell sequencing of immune cells from anticitrullinated peptide antibody positive and negative rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2021;12(1):4977. doi: 10.1038/s41467-021-25246-7
 41. Yamaguchi A, Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Suzuki F, Takamori K, et al. CC motif chemokine ligand 13 is associated with rheumatoid arthritis pathogenesis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):856–863. doi: 10.1007/s10165-012-0752-4
 42. Chenivresse C, Tsiocopoulos A. CCL18 – Beyond chemotaxis. *Cytokine.* 2018;109:52–56. doi: 10.1016/j.cyt.2018.01.023
 43. Li WC, Bai L, Xu Y, Chen H, Ma R, Hou WB, et al. Identification of differentially expressed genes in synovial tissue of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients. *J Cell Biochem.* 2019;120(3):4533–4544. doi: 10.1002/jcb.27741
 44. Schraufstatter IU, Zhao M, Khaldoyanidi SK, Discipio RG. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum. *Immunology.* 2012;135(4):287–298. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03541.x
 45. Takayasu A, Miyabe Y, Yokoyama W, Kaneko K, Fukuda S, Miyasaka N, et al. CCL18 activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(6):1026–1028. doi: 10.3899/jrheum.121412
 46. Krohn SC, Bonvin P, Proudfoot AE. CCL18 exhibits a regulatory role through inhibition of receptor and glycosaminoglycan binding. *PLoS One.* 2013;8(8):e72321. doi: 10.1371/journal.pone.0072321
 47. Mathes AL, Christmann RB, Stifano G, Affandi AJ, Radstake TR, Farina GA, et al. Global chemokine expression in systemic sclerosis (SSc): CCL19 expression correlates with vascular inflammation in SSc skin. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1864–1872. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202814
 48. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, Schäfer M, Eggeling S, Ludwig C, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1685–1693. doi: 10.1002/art.22559
 49. Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Müller-Quernheim J, et al. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116775. doi: 10.1371/journal.pone.0116775
 50. Cai M, Bonella F, He X, Sixt SU, Sarria R, Guzman J, et al. CCL18 in serum, BAL fluid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2013;107(9):1444–1452. doi: 10.1016/j.rmed.2013.06.004
 51. Tetlow LC, Lees M, Ogata Y, Nagase H, Woolley DE. Differential expression of gelatinase B (MMP-9) and stromelysin-1 (MMP-3) by rheumatoid synovial cells *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatol Int.* 1993;13(2):53–59. doi: 10.1007/BF00307734
 52. Lerner A, Neidhöfer S, Reuter S, Matthias T. MMP3 is a reliable marker for disease activity, radiological monitoring, disease outcome predictability, and therapeutic response in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):550–562. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.006
 53. Ainola MM, Mandelin JA, Liljeström MP, Li TF, Hukkanen MV, Kontinen YT. Pannus invasion and cartilage degradation in rheumatoid arthritis: Involvement of MMP-3 and interleukin-1beta. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5):644–650.
 54. Skacelova M, Hermanova Z, Horak P, Ahmed K, Langova K. Higher levels of matrix metalloproteinase-3 in patients with RA reflect disease activity and structural damage. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161(3):296–302. doi: 10.5507/bp.2017.015
 55. Krabben A, Huizinga TW, Mil AH. Biomarkers for radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2015;21(2):147–169. doi: 10.2174/1381612820666140825122525
 56. Hiura K, Iwaki-Egawa S, Kawashima T, Fujisawa S, Takeda T, Komori H, et al. The diagnostic utility of matrix metalloproteinase-3 and high-sensitivity C-reactive protein for predicting rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative patients with recent-onset undifferentiated arthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2309–2314. doi: 10.1007/s00296-013-2716-1
 57. Ponikowska M, Świerkot J, Nowak B, Korman L, Wiland P. Autoantibody and metalloproteinase activity in early arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(3):827–834. doi: 10.1007/s10067-018-4326-5
 58. Новиков АА, Александрова ЕН, Лукина ГВ. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. *Альманах клинической медицины.* 2019;47(5):393–399. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Lukina GV. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(5):393–399 (In Russ.).] doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
 59. Mitra S, Leonard WJ. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies. *J Leukoc Biol.* 2018;103(4):643–655. doi: 10.1002/JLB.2RI0717-278R
 60. Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, et al. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: Potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1037–1046. doi: 10.1002/art.20965
 61. Kim KW, Kim HR, Park JY, Park JS, Oh HJ, Woo YJ, et al. Interleukin-22 promotes osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis through induction of RANKL in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1015–1023. doi: 10.1002/art.33446
 62. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: Immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:747–785. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123
 63. Lee AYS, Körner H. The CCR6-CCL20 axis in humoral immunity and T-B cell immunobiology. *Immunobiology.* 2019;224(3):449–454. doi: 10.1016/j.imbio.2019.01.005
 64. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T, Kontinen YT, Goodman SB, Yamakawa M, et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):810–820. doi: 10.3899/jrheum.100732
 65. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, van Lieshout AW, Sprong T, van den Hoogen FH, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2313–2322. doi: 10.1002/art.21278
 66. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: Toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3684–3692. doi: 10.1002/art.24140
 67. Abdelwahab A, Palosaari S, Abdelwahab SA, Rifaai RA, El-Tahawy NF, Saber EA, et al. Differential synovial tissue expression of TLRs in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis:

- A preliminary report. *Autoimmunity*. 2021;54(1):23-34. doi: 10.1080/08916934.2020.1864729
68. McGarry T, Biniecka M, Gao W, Cluxton D, Canavan M, Wade S, et al. Resolution of TLR2-induced inflammation through manipulation of metabolic pathways in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2017;7:43165. doi: 10.1038/srep43165
69. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):53-62. doi: 10.1002/art.30081
70. Santos-Sierra S. Targeting toll-like receptor (TLR) pathways in inflammatory arthritis: Two better than one? *Biomolecules*. 2021;11(9):1291. doi: 10.3390/biom11091291
71. Agarwal S, Loder SJ, Cholok D, Li J, Bian G, Yalavarthi S, et al. Disruption of neutrophil extracellular traps (NETs) links mechanical strain to post-traumatic inflammation. *Front Immunol*. 2019;10:2148. doi: 10.3389/fimmu.2019.02148
72. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580
73. Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(4):651-659. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.016
74. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Sep 8. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
75. Reed E, Hedström AK, Hansson M, Mathsson-Alm L, Brynedal B, Saevarsdóttir S, et al. Presence of autoantibodies in “seronegative” rheumatoid arthritis associates with classical risk factors and high disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):170. doi: 10.1186/s13075-020-02191-2
76. Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: Pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):301-315. doi: 10.1038/s41584-020-0409-1
77. Дибров ДА. Новые лабораторные биомаркеры ревматоидного артрита *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):201-207. [Dibrov DA. New laboratory biomarkers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):201-207 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-201-207
78. Chang MH, Nigrovic PA. Antibody-dependent and -independent mechanisms of inflammatory arthritis. *JCI Insight*. 2019;4(5):e125278. doi: 10.1172/jci.insight.125278
79. Zhu H, Zhao LJ, Zhou Y, Chen Y. Significance of anti-carbamylated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51(6):1003-1007 (In Chinese). doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.004
80. Castellanos-Moreira R, Rodríguez-García SC, Gomara MJ, Ruiz-Esquivé V, Cuervo A, Casafont-Solé I, et al. Anti-carbamylated proteins antibody repertoire in rheumatoid arthritis: Evidence of a new autoantibody linked to interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):587-594. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216709
81. Giles JT, Darrah E, Danoff S, Johnson C, Andrade F, Rosen A, et al. Association of cross-reactive antibodies targeting peptidyl-arginine deiminase 3 and 4 with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e98794. doi: 10.1371/journal.pone.0098794
82. Turesson C, Mathsson L, Jacobsson LT, Sturfelt G, Rönnelid J. Antibodies to modified citrullinated vimentin are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):2047-2048. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203510
83. Darrah E, Giles JT, Davis RL, Naik P, Wang H, König MF, et al. Autoantibodies to peptidylarginine deiminase 2 are associated with less severe disease in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:2696. doi: 10.3389/fimmu.2018.02696
84. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemao E, et al. Effect of anticitrullinated protein antibody status on response to abatacept or antitumor necrosis factor-α therapy in patients with rheumatoid arthritis: A US national observational study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):32-39. doi: 10.3899/jrheum.170007
85. Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, GhasemiAdl M, Darabi-Monadi S, Akhlaghdoust M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):2977-2994. doi: 10.1007/s10067-019-04699-8
86. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1575-1580. doi: 10.1136/ard.2010.148759
87. Fabris M, De Vita S, Blasone N, Visentini D, Pezzarini E, Pontarini E, et al. Serum levels of anti-CCP antibodies, anti-MCV antibodies and RF IgA in the follow-up of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Auto Immun Highlights*. 2010;1(2):87-94. doi: 10.1007/s13317-010-0013-5
88. Lindenberg L, Spengler L, Bang H, Dörner T, Maslyanskiy AL, Lapin SV, et al. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):206. doi: 10.1186/s13075-015-0717-z
89. Kumar R, Piantoni S, Boldini M, Garrafa E, Bazzani C, Fredi M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies as a clinical response predictor in rheumatoid arthritis patients treated with abatacept. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(1):91-97.
90. Kelkka T, Savola P, Bhattacharya D, Huuhtanen J, Lönnberg T, Kankainen M, et al. Adult-onset anti-citrullinated peptide antibody-negative destructive rheumatoid arthritis is characterized by a disease-specific CD8+ T lymphocyte signature. *Front Immunol*. 2020;11:578848. doi: 10.3389/fimmu.2020.578848
91. Yang J, Xu H, Shao F. Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. *Sci China Life Sci*. 2014;57(12):1156-1161. doi: 10.1007/s11427-014-4758-3
92. Steinberg MW, Cheung TC, Ware CF. The signaling networks of the herpesvirus entry mediator (TNFRSF14) in immune regulation. *Immunol Rev*. 2011;244(1):169-187. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01064.x
93. Giles DA, Zahner S, Krause P, Van Der Gracht E, Riffelmacher T, Morris V, et al. The tumor necrosis factor superfamily members TNFSF14 (LIGHT), lymphotoxin β and lymphotoxin β receptor interact to regulate intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:2585. doi: 10.3389/fimmu.2018.02585
94. Lu TT, Browning JL. Role of the lymphotoxin/LIGHT system in the development and maintenance of reticular networks and vasculature in lymphoid tissues. *Front Immunol*. 2014;5:47. doi: 10.3389/fimmu.2014.00047
95. Brunetti G, Faienza MF, Colaianni G, Gigante I, Oranger A, Pignataro P, et al. Impairment of bone remodeling in LIGHT/TNFSF14-deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2018;33(4):704-719. doi: 10.1002/jbmr.3345
96. Brunetti G, Storlino G, Oranger A, Colaianni G, Faienza MF, Ingravalle G, Di Comite M, et al. LIGHT/TNFSF14 regulates estrogen deficiency-induced bone loss. *J Pathol*. 2020;250(4):440-451. doi: 10.1002/path.5385
97. Edwards JR, Sun SG, Locklin R, Shipman CM, Adamopoulos IE, Athanasou NA, et al. LIGHT (TNFSF14), a novel mediator of bone resorption, is elevated in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1451-1462. doi: 10.1002/art.21821
98. Rabinovich E, Livneh A, Langevitz P, Breznik N, Shinar E, Pras M, et al. Severe disease in patients with rheumatoid arthritis carrying a mutation in the Mediterranean fever gene. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(7):1009-1014. doi: 10.1136/ard.2004.029447
99. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, et al. Prevalence and significance of MEFV gene mutations in a cohort

- of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):32-35. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.08.006
100. Inanir A, Yigit S, Karakus N, Tekin S, Rustemoglu A. Association of MEFV gene mutations with rheumatoid factor levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Investig Med*. 2013;61(3):593-596. doi: 10.2310/JIM.0b013e318280a96e
101. Pertsinidou E, Manivel VA, Westerlind H, Klareskog L, Alfredsson L, Mathsson-Alm L, et al. Rheumatoid arthritis autoantibodies and their association with age and sex. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(4):879-882.
102. Boeters DM, Mangnus L, Ajeganova S, Lindqvist E, Svensson B, Toes REM, et al. The prevalence of ACPA is lower in rheumatoid arthritis patients with an older age of onset but the composition of the ACPA response appears identical. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):115. doi: 10.1186/s13075-017-1324-y
103. Arnold MB, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al.; CATCH Investigators. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1075-1086. doi: 10.1093/rheumatology/ket449
104. Nilsson J, Andersson MLE, Hafström I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S, et al. Influence of age and sex on disease course and treatment in rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:123-138. doi: 10.2147/OARRR.S306378
105. Serhal L, Lwin MN, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102528. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102528
106. Chen DY, Hsieh TY, Chen YM, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ. Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: A comparison with younger-onset disease. *Gerontology*. 2009;55(3):250-258. doi: 10.1159/000164393
107. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
108. Boeters DM, Gaujoux-Viala C, Constantin A, van der Helm-van Mil AHM. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):170-174. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.04.009
109. Burgers LE, van Steenberg HW, Ten Brinck RM, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Differences in the symptomatic phase preceding ACPA-positive and ACPA-negative RA: A longitudinal study in arthralgia during progression to clinical arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1751-1754. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211325
110. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):664-675. doi: 10.1002/acr.20207
111. Mouterde G, Rincheval N, Lukas C, Daïen C, Saraux A, Dieudé P, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):140. doi: 10.1186/s13075-019-1909-8
112. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(10):1693-1699. doi: 10.1007/s00296-015-3271-8
113. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):281-286.
114. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R949-R958. doi: 10.1186/ar1767
115. Ursun J, Bos WH, van Dillen N, Dijkman BA, van Schaardenburg D. Levels of anti-citrullinated protein antibodies and IgM rheumatoid factor are not associated with outcome in early arthritis patients: A cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):R8. doi: 10.1186/ar2907
116. Bergstra SA, Couto MC, Govind N, Chopra A, Salomon Escoto K, Murphy E, et al. Impact of the combined presence of erosions and ACPA on rheumatoid arthritis disease activity over time: Results from the METEOR registry. *RMD Open*. 2019;5(2):e000969. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000969
117. van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, Molenaar TH, Han KH, Kerstens PJ, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: A subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):245-248. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200379
118. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, Cope AP, Scott DL, Lewis CM, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R13. doi: 10.1186/ar4439
119. Shpatz R, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A. ACPA antibodies titer at the time of rheumatoid arthritis diagnosis is not associated with disease severity. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(10):646-650.
120. Boer AC, Boonen A, van der Helm-van Mil AHM. Is anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis still a more severe disease than anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis? A longitudinal cohort study in rheumatoid arthritis patients diagnosed from 2000 onward. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):987-996. doi: 10.1002/acr.23497
121. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):229. doi: 10.1186/s13075-015-0736-9
122. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2361-2369. doi: 10.3899/jrheum.140082
123. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al.; ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):341-345. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
124. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550
125. Jonsson MK, Hensvold AH, Hansson M, Aga AB, Sexton J, Mathsson-Alm L, et al. The role of anti-citrullinated protein antibody reactivities in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis receiving treat-to-target therapy. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):146. doi: 10.1186/s13075-018-1635-7
126. Reid AB, Wiese M, McWilliams L, Metcalf R, Hall C, Lee A, et al. Repeat serological testing for anti-citrullinated peptide antibody after commencement of therapy is not helpful in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *Intern Med J*. 2020;50(7):818-822. doi: 10.1111/imj.14463
127. Barra L, Pope J, Bessette L, Haraoui B, Bykerk V. Lack of seroconversion of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide in patients with early inflammatory arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):311-316. doi: 10.1093/rheumatology/keq190
128. Shu J, Bykerk VP, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Thorne JC, et al.; CATCH Investigators. Missing anticitrullinated protein antibody does not affect short-term outcomes in early inflammatory arthritis: From the Canadian early arthritis cohort. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2023-2028. doi: 10.3899/jrheum.150260

129. Gadeholt O, Hausotter K, Eberle H, Klink T, Pfeil A. Differing X-ray patterns in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2403-2410. doi: 10.1007/s10067-019-04602-5
130. Grosse J, Allado E, Roux C, Pierreisnard A, Couderc M, Clerc-Urmes I, et al. ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis: Two distinct erosive disease entities on radiography and ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2020;40(4):615-624. doi: 10.1007/s00296-019-04492-5
131. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423-2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w
132. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1090-1095. doi: 10.1136/ard.2003.014233
133. Mustila A, Korpela M, Haapala AM, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen T, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and the progression of radiographic joint erosions in patients with early rheumatoid arthritis treated with FIN-RACo combination and single disease-modifying antirheumatic drug strategies. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):500-505.
134. de Punder YM, Hendriks J, den Broeder AA, Valls Pascual E, van Riel PL, Fransen J. Should we redefine treatment targets in rheumatoid arthritis? Low disease activity is sufficiently strict for patients who are anticitrullinated protein antibody-negative. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1268-1274. doi: 10.3899/jrheum.121438
135. Kurowska W, Slowinska I, Krogulec Z, Syrowka P, Maslinski W. Antibodies to citrullinated proteins (ACPA) associate with markers of osteoclast activation and bone destruction in the bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2021;10(8):1778. doi: 10.3390/jcm10081778
136. Park EJ, Jeong W, Kim J. Prognostic factors for radiographic progression in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *J Pers Med*. 2021;11(3):184. doi: 10.3390/jpm11030184
137. Lukas C, Mary J, Debandt M, Daïen C, Morel J, Cantagrel A, et al. Predictors of good response to conventional synthetic DMARDs in early seronegative rheumatoid arthritis: Data from the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):243. doi: 10.1186/s13075-019-2020-x
138. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, Sexton J, Olsen IC, Lie E, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. 2018;4(2):e000752. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000752
139. Joshua F, Lassere M, Bruyn GA, Szkudlarek M, Naredo E, Schmidt WA, et al. Summary findings of a systematic review of the ultrasound assessment of synovitis. *J Rheumatol*. 2007;34(4):839-847.
140. Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV, Bruyn GA, et al. Summary findings of a systematic literature review of the ultrasound assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(1):12-21. doi: 10.3899/jrheum.141416
141. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med*. 2019;124(11):1087-1100. doi: 10.1007/s11547-019-01002-2
142. Woodworth TG, Morgacheva O, Pimienta OL, Troum OM, Ranganath VK, Furst DE. Examining the validity of the rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score according to the OMERACT filter – A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1177-1188. doi: 10.1093/rheumatology/kew445
143. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Teh J. Rheumatoid arthritis: What do MRI and ultrasound show. *J Ultrason*. 2017;17(68):5-16. doi: 10.15557/JoU.2017.0001
144. Narváez JA, Narváez J, De Lama E, De Albert M. MR imaging of early rheumatoid arthritis. *Radiographics*. 2010;30(1):143-163. doi: 10.1148/rg.301095089
145. Ji L, Deng X, Geng Y, Song Z, Zhang Z. The additional benefit of ultrasonography to 2010 ACR/EULAR classification criteria when diagnosing rheumatoid arthritis in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):261-267. doi: 10.1007/s10067-016-3465-9
146. Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, Gorai M, Yamada Y, Nemoto T, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity. *Mod Rheumatol*. 2016;26(2):188-193. doi: 10.3109/14397595.2015.1069457
147. Gadeholt O, Feuchtenberger M, Wech T, Schwaneck EC. Power-Doppler perfusion phenotype in RA patients is dependent on anti-citrullinated peptide antibody status, not on rheumatoid factor. *Rheumatol Int*. 2019;39(6):1019-1025. doi: 10.1007/s00296-019-04256-1
148. Tang H, Qu X, Yue B. Diagnostic test accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasound for detecting bone erosion in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1283-1293. doi: 10.1007/s10067-019-04825-6
149. van Steenberg HW, van Nies JA, Huizinga TW, Reijnders M, van der Helm-van Mil AH. Subclinical inflammation on MRI of hand and foot of anticitrullinated peptide antibody-negative arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R92. doi: 10.1186/ar4536
150. Ji L, Li G, Xu Y, Zhou W, Zhang Z. Early prediction of rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and radiographic erosions in undifferentiated inflammatory arthritis patients: A prospective study. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(8):859-865. doi: 10.1111/1756-185X.12420
151. Matthijssen XME, Wouters F, Sidhu N, Niemantsverdriet E, van der Helm-van Mil A. Tenosynovitis has a high sensitivity for early ACPA-positive and ACPA-negative RA: A large cross-sectional MRI study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):974-980. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219302
152. Nieuwenhuis WP, van Steenberg HW, Stomp W, Stijnen T, Huizinga TW, Bloem JL, et al. The course of bone marrow edema in early undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis: A longitudinal magnetic resonance imaging study at bone level. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1080-1088. doi: 10.1002/art.39550
153. Boeters DM, Nieuwenhuis WP, Verheul MK, Newsom EC, Reijnders M, Toes RE, et al. MRI-detected osteitis is not associated with the presence or level of ACPA alone, but with the combined presence of ACPA and RF. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:179. doi: 10.1186/s13075-016-1076-0
154. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Differing time-orders of inflammation decrease between ACPA subsets in RA patients suggest differences in underlying inflammatory pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(6):2969-2975. doi: 10.1093/rheumatology/keaa658
155. Santos-Moreno P, Alvis-Zakzuk NJ, Castillo E, Villarreal L, Pineda C, Sandoval H, et al. Quantifying potential cost-savings through an alternative imaging-based diagnostic process in presumptive seronegative rheumatoid arthritis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021;13:519-529. doi: 10.2147/CEOR.S302404
156. Ferraccioli G, Tolusso B, Fedele AL, Gremese E. Do we need to apply a T2T strategy even in ACPA-negative early rheumatoid arthritis? Yes. *RMD Open*. 2016;2(1):e000263. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000263
157. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
158. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480

159. Luurssen-Masurel N, van Mulligen E, Weel-Koenders AEAM, Hazes JMW, de Jong PHP; tREACH group investigators. The susceptibility of attaining and maintaining DMARD-free remission in different (rheumatoid) arthritis phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 5;keab631. doi: 10.1093/rheumatology/keab631
160. Balsa A, Del Amo J, Blanco F, Caliz R, Silva L, Sanmarti R, et al. Prediction of functional impairment and remission in rheumatoid arthritis patients by biochemical variables and genetic polymorphisms. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):458-466. doi: 10.1093/rheumatology/kep380
161. van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: Results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2262-2271. doi: 10.1002/art.24661
162. Verstappen M, van Steenberg HW, de Jong PHP, van der Helm-van Mil AHM. Unraveling heterogeneity within ACPA-negative rheumatoid arthritis: The subgroup of patients with a strong clinical and serological response to initiation of DMARD treatment favor disease resolution. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):4. doi: 10.1186/s13075-021-02671-z
163. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Enhanced treatment strategies and distinct disease outcomes among autoantibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients over 25 years: A longitudinal cohort study in the Netherlands. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003296. doi: 10.1371/journal.pmed.1003296
164. Luurssen-Masurel N, Weel A, Hazes J, de Jong H. Towards stratified treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2020;15(3):73-82.
165. Akdemir G, Markuse IM, Dirven L, Riyazi N, Steup-Beekman GM, Kerstens P, et al. Effectiveness of four dynamic treatment strategies in patients with anticitrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: A randomised trial. *RMD Open*. 2016;2(1):e000143. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000143
166. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Moleenaar E, Groenendaal JH, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1472-1477. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
167. Park DJ, Choi SJ, Shin K, Kim HA, Park YB, Kang SW, et al. Switching profiles in a population-based cohort of rheumatoid arthritis receiving biologic therapy: Results from the KOBIO registry. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1013-1022. doi: 10.1007/s10067-017-3584-y
168. Law-Wan J, Sparfel MA, Derolez S, Azzopardi N, Goupille P, Deter J, et al. Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: An individual patient data pooled analysis of randomised controlled trials. *RMD Open*. 2021;7(3):e001882. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001882
169. Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442
170. Lin CT, Huang WN, Tsai WC, Chen JP, Hung WT, Hsieh TY, et al. Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250877. doi: 10.1371/journal.pone.0250877
171. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, Lauper K, Mariette X, Morel J, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: Results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):820-828. doi: 10.1093/rheumatology/keaa393
172. Collins JE, Johansson FD, Gale S, Kim S, Shrestha S, Sontag D, et al. Predicting remission among patients with rheumatoid arthritis starting tocilizumab monotherapy: Model derivation and remission score development. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(2):65-73. doi: 10.1002/acr2.11101
173. Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):76-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket301
174. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE, Jacobsson LT. Drug adherence, response and predictors thereof for tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Results from the Swedish biologics register. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1186-1193. doi: 10.1093/rheumatology/keu455
175. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
176. Morel J, Constantin A, Baron G, Dernis E, Flipo RM, Rist S, et al. Risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in the French Registry REGATE. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1746-1754. doi: 10.1093/rheumatology/kex238
177. Migliore A, Pompilio G, Integlia D, Zhuo J, Alemao E. Cycling of tumor necrosis factor inhibitors versus switching to different mechanism of action therapy in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211002682. doi: 10.1177/1759720X211002682
178. Lee YH, Bae SC. Comparative efficacy and safety of tocilizumab, rituximab, abatacept and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis that inadequately responds to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1103-1111. doi: 10.1111/1756-185X.12822
179. Bogas P, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compán V, Tornero C, Novella-Navarro M, Nuño L, et al. Comparison of long-term efficacy between biological agents following tumor necrosis factor inhibitor failure in patients with rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211060910. doi: 10.1177/1759720X211060910
180. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(11):1172-1180. doi: 10.1001/jama.2016.13512
181. Karpes Matushevich AR, Lai LS, Chan W, Swint JM, Cantor SB, Suarez-Almazor ME, et al. Cost-utility analysis of treatment options after initial tumor necrosis factor inhibitor therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(1):73-83. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.1.073
182. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Carlson J, Mallya U, Ringold S. Economic consequences of sequencing biologics in rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Med Econ*. 2013;16(3):391-396. doi: 10.3111/13696998.2013.763812
183. Santos-Faria D, Tavares-Costa J, Eusébio M, Leite Silva J, Ramos Rodrigues J, Sousa-Neves J, et al. Tocilizumab and rituximab have similar effectiveness and are both superior to a second tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis patients who discontinued a first TNF inhibitor. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(2):103-113.
184. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(5):408-409. doi: 10.5271/sjweh.3960
185. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16

186. Weng C, Xue L, Wang Q, Lu W, Xu J, Liu Z. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X21999564. doi: 10.1177/1759720X21999564
187. Lee YH, Song GG. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2020;79(8):785-796. doi: 10.1007/s00393-020-00750-1
188. Vieira MC, Zwillich SH, Jansen JP, Smiechowski B, Spurdin D, Wallenstein GV. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: Results from a network meta-analysis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2628-2641.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.004
189. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591
190. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофациитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):209-221 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209-221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
191. Dhillon S. Tofacitinib: A review in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2017;77(18):1987-2001. doi: 10.1007/s40265-017-0835-9
192. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib – An oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):318-328.
193. Harrold LR, Connolly SE, Wittstock K, Zhuo J, Kelly S, Lehman T, et al. Baseline anti-citrullinated protein antibody status and response to abatacept or non-TNFi biologic/targeted-synthetic DMARDs: US observational study of patients with RA. *Rheumatol Ther.* 2022;9(2):465-480. doi: 10.1007/s40744-021-00401-0
194. Cook AD, Louis C, Robinson MJ, Saleh R, Sleeman MA, Hamilton JA. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor α expression and its targeting in antigen-induced arthritis and inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):287. doi: 10.1186/s13075-016-1185-9
195. Crotti C, Biggioggero M, Becciolini A, Agape E, Favalli EG. Mavrilimumab: A unique insight and update on the current status in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(7):573-581. doi: 10.1080/13543784.2019.1631795
196. Guo X, Higgs BW, Bay-Jensen AC, Wu Y, Karsdal MA, Kuziora M, et al. Blockade of GM-CSF pathway induced sustained suppression of myeloid and T cell activities in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):175-184. doi: 10.1093/rheumatology/kex383
197. Grant E, Schwickart M, Godwood A, Moate R, Song E, Chavez C, et al. Lack of autoantibodies to peptidyl arginine deiminase 4 predict increased efficacy of mavrilimumab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/lack-of-autoantibodies-to-peptidyl-arginine-deiminase-4-predict-increased-efficacy-of-mavrilimumab-in-rheumatoid-arthritis> (Accessed: 14th June 2022).

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>