

Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹, Д.А. Дибров¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 15.04.2023
Принята 26.04.2023



Насонов Е.Л. – д.м.н, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Авдеева А.С. – д.м.н, заведующий лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Дибров Д.А. – аспирант ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – д.м.н. А.С. Авдеева)

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющийся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. В настоящее время РА рассматривается как синдром, характеризующийся клинической и патогенетической гетерогенностью, связанной с многообразием механизмов патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, определяющих вариативность течения и исходов воспалительного процесса и эффективность терапии. На основании выявления или отсутствия IgM ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) РА условно подразделяется на два субтипа (фенотипа): серопозитивный РА и серонегативный РА, – однако благодаря совершенствованию методов лабораторной диагностики спектр аутоантител, выявляемых при РА, существенно увеличился. Диагностика серонегативного РА, основанная на классификационных (а не диагностических) критериях, может быть затруднена, особенно на ранних стадиях заболевания, и диагноз устанавливается только в процессе длительного наблюдения пациентов. Это усложняет своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии. В статье суммированы данные, касающиеся проблем генетической предрасположенности, иммунопатогенеза, биомаркеров, клинического спектра, инструментальной диагностики и фармакотерапии серонегативного РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, серопозитивный ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, новые аутоантитела при ревматоидном артрите

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):276–291.

RHEUMATOID ARTHRITIS AS A CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SYNDROME: FOCUS ON THE SERONEGATIVE SUBTYPE OF THE DISEASE

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹, Danil A. Dibrov¹

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common immune mediated (autoimmune) rheumatic disease, manifested by chronic erosive arthritis and systemic internal organ damage. Currently, RA is considered as a syndrome characterized by clinical and pathogenetic heterogeneity associated with a variety of mechanisms of pathological activation of innate and acquired immunity, determining the variability of the course and outcome of the inflammatory process and effectiveness of therapy. Based on the detection or absence of rheumatoid factor (RF) IgM and antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP), RA can be conventionally divided into two subtypes (phenotypes): seropositive RA and seronegative RA, but thanks to improvement of laboratory diagnostic methods the spectrum of autoantibodies detected in RA has increased significantly. Diagnosis of seronegative RA based on classification (rather than

diagnostic) criteria can be difficult, especially in the early stages of the disease, and the diagnosis is made only during long-term follow-up of patients. It complicates the timely prescription of adequate anti-inflammatory therapy. This article summarizes the data on genetic predisposition, immunopathogenesis, biomarkers, clinical spectrum, instrumental diagnosis and pharmacotherapy of seronegative RA.

Key words: rheumatoid arthritis seropositive rheumatoid arthritis, seronegative rheumatoid arthritis, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies, new autoantibodies in rheumatoid arthritis

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):276–291 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291

1. Введение

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Развитие хронического воспаления при РА определяется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенности, патологией микробиома, эпигенетическими и иммунометаболическими нарушениями [2–4]. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития иммунного воспаления и совершенствованию биотехнологических методов производства лекарственных препаратов (моноклональные антитела и рекомбинантные белки) и химического синтеза были созданы новые противовоспалительные лекарственные препараты, применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [5, 6].

В настоящее время РА рассматривается как синдром, характеризующийся клинической и патогенетической гетерогенностью, связанной с многообразием механизмов патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, определяющих вариативность течения, исходы воспалительного процесса и эффективность противовоспалительной терапии [3, 7]. О роли аутоиммунных механизмов в развитии РА свидетельствует гиперпродукция аутоантител, к которым относятся ревматоидные факторы (РФ), представляющие собой антитела к Fc-фрагменту IgG, и антитела, реагирующие с белками с измененной конформационной структурой («скрытый» эпитоп), индуцированной цитруллинированием или другими формами пост-трансляционной модификации (анти-ПТМБ): карбамилирование, ацетилирование, малондальдегид (МДА)-модифицирование [8–10]. IgM РФ и антитела к цитруллинированному белку (АЦБ) рассматриваются как диагностические маркеры РА [11] и обнаруживаются в сыворотках пациентов задолго до клинической манифестации заболевания [4]. Напомним, что цитруллинирование заключается в конверсии пептидил-аргинина (с положительным зарядом) в пептидил-цитруллин (с нейтральным зарядом), опосредованное ферментом пептидил-аргининдеаминазой (ПАД), активность которой усиливается под влиянием воспаления. Карбамилирование и ацетилирование приводит к модификации лизина, а МДА-модифицирование — к модификации аддуктов малондальдегида. Предполагается, что анти-ПТМБ с различной эпитопной специфичностью могут участвовать в развитии боли, воспаления, деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений (генерализованная потеря костной ткани, атеросклеротическое поражение сосудов и интерстициальное заболевание легких) [12–14]. Антитела к цитруллинированным белкам разделяются на две основных категории — реагирующие с цитруллином независимо от других компонентов антигенного эпитопа и связывающиеся с эпитопом, включающим цитруллин и проксимальные

аминокислоты [12]. На основании выявления IgM РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) второго поколения (т. н. анти-ССР2 тест) РА условно подразделяется на два субтипа — серопозитивный и серонегативный [1]. Забегая вперед, следует напомнить, что анти-ССР2 тест выявляет антитела к синтетическому цитруллинированному пептиду, являющемуся суррогатным аналогом цитруллинированных белков *in vivo*.

В последние годы проблема серонегативного РА обсуждается в рамках так называемых «серонегативных» аутоиммунных заболеваний [15] и развивает концепцию «серонегативных артропатий», впервые сформулированную J.M. Moll [16] в 1983 г. Согласно этой концепции, в группу «серонегативных артропатий» входит серонегативный РА, серонегативный спондилоартрит (СпА), псориазический артрит (ПсА), другие артропатии, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника и инфекцией (реактивный артрит).

Изучение серонегативного РА представляет большой интерес в силу ряда обстоятельств. Во-первых, благодаря совершенствованию методов лабораторной диагностики существенно расширился спектр аутоантител, выявляемых при различных иммуновоспалительных заболеваниях (ИВЗ), в том числе РА. Во-вторых, диагностика серонегативного РА, основанная на классификационных (а не диагностических) критериях, может быть затруднена, особенно на ранних стадиях заболевания [17]. Диагноз нередко верифицируется только в процессе длительного наблюдения пациентов [18–20]. Это затрудняет своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии в рамках стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) [21]. На популяционном уровне внедрение современных методов лечения РА, включая генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП), в большей степени привело к улучшению прогноза при серопозитивном, чем при серонегативном РА [22]. Проблемы иммунопатогенеза, биомаркеров, клинического спектра, инструментальной диагностики и фармакотерапии серопозитивного РА суммированы в серии обзоров [3, 15, 23–25], в то время как анализу этих характеристик при серонегативном РА посвящено значительно меньше исследований [26–28].

Целью публикации являются обобщение и критический анализ наиболее важных исследований, касающихся серонегативного ревматоидного артрита, опубликованных в течение последних 10 лет. Был проведен исчерпывающий поиск в базах данных MEDLINE (через PubMed) с использованием MESH (medical subjects headings) терминологии и ключевых слов, включая ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированным белкам, цитруллинирование, аутоантитела, ревматоидный артрит, серонегативный ревматоидный артрит.

2. Генетическая предрасположенность

В настоящее время охарактеризовано более 150 генетических локусов, ассоциированных с РА, наиболее важные из которых связаны с HLA (human leukocyte antigen), в первую очередь класса II [29]. При этом многие генетические факторы ассоциируются не только с РА, но и с другими аутоиммунными заболеваниями. Это свидетельствует об общности механизмов предрасположенности к аутоиммунитету и в перспективе создает предпосылки для совершенствования диагностики РА, связанной с инкорпорированием генетических биомаркеров в критерии заболевания.

Полагают, что при серопозитивном РА вклад генетических факторов составляет 50%, при серонегативном РА — 20% [30]. У кровных родственников пациентов с серонегативным РА отмечена ко-агрегация как с серопозитивным РА, так и со СпА [31]. Эти данные косвенно свидетельствуют о наличии «перекрещивающихся» факторов генетической предрасположенности при серопозитивном и серонегативном РА с одной стороны, и серонегативным РА и СпА — с другой.

С точки зрения генетической предрасположенности, серопозитивный субтип РА представляет собой более гомогенную патологию, характеризующуюся носительством HLA класса II главного комплекса гистосовместимости — DR-аллель, включающий DRB1* (DRB1*01:0.1) и DR4 (DRB1*04:01, DRB1*04:04 и DRB1*04:05), несущие общие аминокислоты в положениях 70–74 DRB1 цепи, получившие название «общий эпитоп» (SE, shared epitope); в меньшей степени — других, не связанных с HLA-DR генов [30, 32, 33], большинство из которых участвуют в реакциях приобретенного иммунитета. Риск серонегативного РА ассоциируется с носительством как HLA класса II, так и HLA класса I, но с преобладанием наследуемого гаплотипа HLA-B*8.1, содержащего аспарагиновую кислоту в положении 9 (HLA-B*08) и связанного с ним HLA-DRB1*03, содержащего серин в положении 11 [26, 34, 35]. Значение генетических факторов, не связанных с HLA, продемонстрировано в популяционном исследовании полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study), включавшем 31 313 пациентов с РА (68% — серопозитивный РА) и 1 млн контроля (жители Северной Европы). Было обнаружено 35 генетических полиморфизмов JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) сигнального пути, среди которых подавляющее большинство ассоциировались с серопозитивным РА [35]. При серонегативном РА наиболее часто выявлялись генетические мутации: rs2476601-A в гене *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) и интронный вариант rs7731626-A в *ANKRD55.2* (ankyrin repeat domain 55). Другие мутации, включая *STAT4*, *C5orf30*, *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22), *ELMO1* (engulfment and cell motility 1), *RUNX1* (runt-related transcription factor 1) и *BLK* (B-lymphoid tyrosine kinase), выявлялись редко. Мутации *SPPI* (secreted phosphoprotein 1), *IRF5* (interferon regulatory factor 5), *PRL* (prolactin) и *NFIA* (nuclear factor IA) встречались только при серонегативном РА. Однако, по данным недавнего метаанализа, связь между генетическими маркерами, выявленными при анализе материалов GWAS, и риском развития серонегативного РА не подтвердилась [36]. При серонегативном РА выявлена ассоциация с носительством локусов, участвующих в метаболизме витамина D:

DHCR7 (7-dehydrocholesterol reductase), а также *IFR4* (interferon regulatory factor 4) [37], однако эти данные нуждаются в подтверждении. При метаанализе материалов исследований, основанных на Менделевской рандомизации, была обнаружена определенная связь риска развития серопозитивного РА с уровнем интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-1α (рецепторный антагонист) и ИЛ-6, а серонегативного РА — с уровнями ИЛ-2Рα, ИЛ-8 и ИЛ-18 [38]. Исследования, касающиеся роли эпигенетических факторов (метилирование ДНК, микроРНК), свидетельствуют об определенных ассоциациях с РА miR-499, miR-146, но специальный анализ различий между серонегативным и серопозитивным РА не проводился [39]. Таким образом, роль генетических и эпигенетических факторов в развитии серонегативного РА не ясна и в перспективе должна стать важной задачей для дальнейших исследований [29].

3. Факторы внешней среды

Данные, касающиеся этиологии РА, в первую очередь вирусных и бактериальных инфекций в качестве «триггерных» факторов развития РА, противоречивы. Титры антител к широко распространенным бактериальным и вирусным иммуногенным белкам, выделенных из патогенов, которые потенциально могут ассоциироваться с РА (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *M. avium*, вирус Эпштейна — Барр, эндогенный ретровирус человека и др.), у пациентов как с серопозитивным, так и с серонегативным РА были выше, чем в контроле [40]. Примечательно, что наличие некоторых аллергических заболеваний (атопический дерматит и др.) увеличивает риск развития серонегативного РА (особенно у пожилых) [41]. Серопозитивный и серонегативный РА ассоциируются с некоторыми профессиональными факторами внешней среды, в частности с кристаллической пылью [42], в то время как роль курения и пародонтита как факторов риска развития РА строго доказана только при серопозитивном субтипе заболевания.

4. Эпидемиология

Истинная распространенность серонегативного РА не ясна и колеблется от 10 до 40% среди всех случаев РА [43, 44]. Частота серонегативного РА (соответствует классификационным критериям РА) в когортах пациентов с ранним РА достигает 50–60% [45, 46]. По данным недавних эпидемиологических исследований, в течение последней декады отмечено нарастание частоты серонегативного РА в популяции [47–49], в первую очередь у пациентов женского пола [50] и пожилого возраста [51–53]. На популяционном уровне снижение распространенности серопозитивного РА может быть связано с отказом от курения, а возрастание серонегативного РА — с увеличением распространенности ожирения, хотя по данным других исследований, риск развития серонегативного РА, напротив, ассоциируется с низкой массой тела.

5. Диагностика

В настоящее время диагностические критерии РА не разработаны. В клинической практике используются классификационные критерии Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations

Таблица 1. Спектр заболеваний, проявляющихся серонегативным полиартритом

Формы патологии	Заболевания
Ревматоидный артрит	Серонегативный ревматоидный артрит
Инфекционные артриты	Вирусные (включая COVID-19 ассоциированный артрит), грибковые, бактериальные
Системные ревматические болезни	Системная красная волчанка, системные васкулиты, системная склеродермия, синдром Шегрена, саркоидоз, болезнь Стилла взрослых, воспалительные миопатии, ревматическая полимиалгия
Кристаллические артропатии	Подагра, болезни отложения пирофосфата кальция
Серонегативные спондилоартропатии	Анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, артрит, связанный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивные артриты
Другие	Артрит, связанный с применением ингибиторов иммунных контрольных точек; паранеопластический артрит

for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2010 г. [12], направленные на выявление РА на ранней стадии заболевания, как альтернатива критериям 1987 г. для развернутого РА [54]. Учитывая существенный вклад серопозитивности по РФ/АЦЦП в общий счет (критерии EULAR/ACR) [55, 56], необходимый для постановки диагноза РА, они обладают более низкой чувствительностью при серонегативном РА, чем при серопозитивном РА [57]. С другой стороны, поскольку серонегативный полиартрит является характерным проявлением широкого круга ревматических и неревматических заболеваний [58] (табл. 1), создаются предпосылки для гипердиагностики серонегативного РА [59, 60].

Например, у трети пациентов с первоначальным диагнозом серонегативный РА были выявлены признаки болезни отложения пирофосфата кальция (хондрокальциноз), которые встречались статистически значимо чаще, чем при серопозитивном РА [61]. По данным другого исследования, частота болезни отложения пирофосфата кальция у пациентов с ранним серонегативным РА составила 3,9%, а у пациентов старше 60 лет – 7,0% [62]. Большое значение может иметь дифференциальный диагноз серонегативного РА и СпА [19]. Отмечена более высокая частота энтезита (характерное проявление СпА) при серонегативном, чем при серопозитивном РА (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)), выраженные «перекресты» по частоте деструктивного периферического артрита, выраженности боли, усталости, нарушения трудоспособности и кардиоваскулярной коморбидности. В процессе длительного (>10 лет) наблюдения 435 пациентов с первоначальным диагнозом серонегативного РА у 16% пациентов диагноз был реклассифицирован как ревматическая полимиалгия, у 11% – как ПсА, у 10% – как ОА, у 8,7% – как СпА, у 3,4% – как реактивный артрит, у 3,9% – как подагра, у 1,4% – как псевдоподагра, менее чем у 1% – другие диагнозы. У 32% пациентов, у которых преобладали клинические проявления транзиторного артрита или СпА, диагноз оставался неопределенным.

6. Иммунопатология

В зависимости от характера инфильтрации синовиальной ткани стромальными клетками и лейкоцитами при РА выделяют три иммуноморфологических патотипа: лимфомиелоидный (инфильтрация В-клетками и миелоидными клетками), диффузный миелоидный (преобладание миелоидных клеток и небольшого числа В клеток) и пауци-иммунный (фибробластоподобные синовиоциты с минимальной инфильтрацией иммунными клетками) [63, 64].

Данные, касающиеся сравнения иммуноморфологических нарушений при серонегативном РА, в сравнении с серопозитивным, немногочисленны. В недавнем исследовании, адаптировавшем пространственную транскриптомику, было показано, что в воспаленной синовиальной ткани у пациентов с серонегативным РА отсутствуют сигналы, отражающие активацию приобретенного иммунитета, а преобладает активация дендритных клеток (ДК), в то время как при серопозитивном РА выявляется образование третичных лимфоидных структур с гиперэкспрессией хемокина CXCL13 (chemokine (C-X-C motif) ligand), сочетающееся с *RASGRP2* (RAS guanyl releasing protein) и *CXCL12/CCL19*, а также CD74, взаимодействующие с MIF (macrophage migration inhibitory factor), COPA (Coatamer subunit alpha) и APP (amyloid precursor protein) на мембране макрофагов и ДК [65].

В серии исследований для характеристики синовиального воспаления при РА было использовано секвенирование РНК единичных клеток (scRNA-seq). Полученные результаты детально проанализированы в обзоре К. Li и соавт. [27], поэтому ниже будут представлены только основные материалы этих исследований. В синовиальной ткани при серопозитивном РА по сравнению с серонегативным преобладают CD4⁺ Т-клетки, экспрессирующие CXCL13^{high}, а также GPR56 (рецептор для G-белка), которые локализованы вблизи В-клеток и регулируют дифференцировку плазматических клеток и синтез ИЛ-21 [66]. При серонегативном РА выявлено преобладание синовиальных макрофагов с воспалительным фенотипом (M1), характеризующихся гиперэкспрессией гена *IL1B* и отсутствием экспрессии *TGFB1* (transforming growth factor-beta) и *CD36* (cluster of differentiation 36) [67]. В эффекторных CD4⁺ Т-клетках выявлено увеличение экспрессии цитотоксических генов, включая *CNLY* (granulysin) и *GZMB* (granzyme B), и генов, отражающих сигнализацию интерферона (ИФН): *GZMK*, *ISG1* (interferon-stimulated gene) 5, *IFI6* (interferon alpha inducible protein 6), *CCR7* (C-C motif chemokine receptor 7), *GPR183* (G protein-coupled receptor 183), *SELL* (selectin L), *TCF7* (transcription factor 7) и *IL7R* (interleukin 7 receptor). Циркулирующие плазматические клетки при серонегативном РА характеризуются высокой экспрессией *IGHM* (immunoglobulin heavy constant Mu) и низкой – *IGHG3* и *IGHA1* (immunoglobulin heavy constant alpha 1) [67]. При серонегативном РА выявлены нарушения функциональной активности плазматических клеток и В-клеток памяти, проявляющиеся в отсутствии экспрессии *HLA-DRB5* и гиперэкспрессии *IGHG4* (immunoglobulin heavy constant gamma 4) [67], а также *CCL* (C-C motif chemokine ligand) 13, *CCL18* и ММП-3 как в синовиальных макрофагах, так и в дендритных клет-

ках. Предполагается, что отсутствие экспрессии *HLA-DRB5* на мембране плазматических клеток, низкая экспрессия *IGHG3* наряду с увеличением экспрессии *IGHM* и *IGHG4* отражают нарушение переключения классов (class-switching) иммуноглобулинов в субпопуляциях В-клеток [27]. CD4⁺ Т-клетки, выделенные из синовиальной ткани пациентов с серонегативным РА, характеризовались гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (ФНО) α [68]. Примечательно, что в кровяном русле как при серопозитивном, так и при серонегативном РА отмечено увеличение уровня циркулирующих Т-фолликулярных хелперных Т-клеток (Тфх) [68], играющих фундаментальную роль в регуляции синтеза аутоантител В-клетками [69]. Имеются данные о более выраженном увеличении концентрации ИЛ-6 в сыворотках пациентов с серонегативным РА [70] в сравнении с пациентами с серопозитивным РА, а также базальной экспрессии *STAT3* в CD4⁺ Т-клетках при раннем серонегативном РА [71]. В целом полученные данные, хотя и являются предварительными, свидетельствуют об активации приобретенного иммунитета у пациентов с серонегативным РА, проявляющейся в ИЛ-6-опосредованной дисрегуляции CD4⁺ Т-клеток, активации CD4⁺ Т-эффекторных клеток и Тфх в сочетании с нарушением дифференцировки субпопуляций В-клеток. Полагают, что патология синовиальной ткани у пациентов с серонегативным РА в большей степени соответствует диффузному миелоидному и пауци-иммунному патотипам [27]. Это совпадает с данными более ранних исследований, при которых у пациентов с серонегативным РА отмечено преобладание фиброза и утолщения синовиальной оболочки на фоне умеренной лимфоцитарной инфильтрации [72].

С клинической точки зрения представляют интерес данные об увеличении концентрации матриксной металлопротеиназы (ММП) 3, коррелирующей с активностью серонегативного РА. Уровень ММП-3 позволял дифференцировать пациентов с серонегативным РА от контроля (площадь под кривой — 0,930; чувствительность — 84,14%, специфичность — 92,11%) [73]. По данным протеомного анализа с использованием масс-спектрометрии было установлено, что увеличение концентрации четырех биомаркеров, включая ангиотензиноген, сывороточный амилоидный белок А, витамин D-связывающий белок и ретинол-связывающий белок 4, позволяет дифференцировать (площадь под кривой — 0,8) серопозитивный и серонегативный РА от здоровых доноров [74].

7. Аутоантитела

Совершенствование методов лабораторной диагностики наряду с расширением представлений о роли цитруллинирования белков в патогенезе иммуновоспалительных ревматических и неревматических заболеваний [75] привело к выявлению новых («некритериальных») аутоантител как при классических аутоиммунных ревматических заболеваниях [76–80], так и при других ИВРЗ, которые ранее не рассматривались как аутоиммунные — СПА, псориаз и ПсА [81–83]. Это позволило по-новому подойти к проблеме «серонегативности» при РА.

Как уже отмечалось, базовым критерием, на котором основано подразделение пациентов с РА на серонегативный и серопозитивный субтипы, являются результаты определения IgM РФ и особенно АЦЦП (анти-CCP2 тест).

В то же время имеются данные, касающиеся определения аутоантител не к синтетическим пептидам, а к самим цитруллинированным белкам (фибриноген, виментин, коллаген типа II, α -энолаза, гистон и тенаascin и др.) [8, 9, 84].

В последние годы для определения аутоантител при РА и других заболеваниях человека быстро развивается новое направление молекулярно-биологических исследований, получившее название «аутоантигеномика», сочетающее классические серологические подходы с «омиксными» технологиями, основанными на использовании микрочипов, мультиплексного анализа, библиотеки пептидов, фагового дисплея, проточной цитофлюориметрии, масс-спектрометрии и др. [85].

Мультиплексный метод позволяет с тонкой специфичностью (FS, fine-specificity) определять аутоантитела различных изотипов иммуноглобулинов к широкому спектру цитруллинированных пептидов (АЦЦП-FS). При использовании мультиплексных микрочипов АЦЦП-FS были обнаружены у 16% пациентов с отрицательными результатами стандартного (анти-CCP2) теста [86]. У трети пациентов с серонегативным РА выявляются IgA РФ и IgA АЦЦП, а также антитела к RA33 (анти-RA33) [87], реагирующие с ядерным антигеном hnRNP-A2/B1 [88]. Представляют интерес данные E. Reed и соавт. [89], которые с использованием мультиплексного анализа (Thermo Fisher Scientific, США) наряду с IgG анти-CCP2 и IgM/IgG/IgA РФ исследовали 19 АЦЦП-FS, антитела к карбомилированному белку (анти-CarP) и 17 антител с другой специфичностью в сыворотках 2755 пациентов с РА и 370 лиц контрольной группы. В целом при серонегативном по стандартным тестам РА АЦЦП-FS обнаружены у 30% пациентов, IgM/IgG/IgA РФ — у 9,4%, анти-CarP — у 16%; у 9,6% пациентов выявлены одновременно по крайней мере 2 типа аутоантител. Интересно, что при серонегативном РА носительство характерного для серопозитивного РА HLA-DRB1-SE ассоциировалось с обнаружением АЦЦП-FS.

С использованием протеомного анализа в сыворотках (и синовиальной жидкости) пациентов с РА идентифицированы новые аутоантитела к карбомилированным белкам («карбамиллом») [90], среди которых антитела к гемопексину (транспортный белок при переносе гема из циркулирующей крови в паренхиму печени) и α 2-макроглобулину выявлены у 60% пациентов.

При цитофлюориметрическом анализе и вестерн-блоттинге у трети пациентов с РА были обнаружены антимитохондриальные антитела, присутствие которых коррелировало с прогрессированием деструкции суставов (образование эрозий и сужение суставной щели) независимо от позитивности по АЦЦП [91]. Примечательно, что у пациентов с серонегативным РА были обнаружены антитела к белку внешней мембраны митохондрий — митофузину-1 (анти-МТФ-1), увеличение концентрации которых позволяет прогнозировать риск образования новых эрозий в суставах (отношение шансов (ОШ) — 9,33; $p = 0,02$) и сужение суставной щели (ОШ=5,27; $p = 0,04$).

Представляют интерес данные мультиплексного анализа аутоантител к пептидам, содержащих имундоминантные эпитопы белков, синтез аутоантител к которым, как предполагается, играет роль в патогенезе РА [92]. Было разработано два типа тестов: AIRAD (Aid in RA Diagnosis), включавшем 5 синтетических пептидов белков GPI (glucose-6 phosphate isomerase), PADI4 (protein arginine deiminase type 4) и SeNe (seronegative RA

diagnosis peptide test), 5 пептидов (цитруллинированные и нецитруллинированные) белков GPI, PAD14 и COL2A1 ($\alpha 1$ chain of type II collagen). С использованием AIRAD-теста антитела были обнаружены у 63% пациентов с ранним РА, специфичность теста составила 99% (площадь под кривой – 83%). По данным SeNe-теста антитела были обнаружены у 22% анти-CCP2/IgM РФ-негативных пациентов с 99%-й специфичностью (площадь под кривой – 63%). При этом при серонегативном РА антитела к одному из пептидов COL2A1 (JointID-18) обладали наилучшими аналитическими характеристиками (площадь под кривой – 60%). Полагают, что в перспективе этот пептид может быть кандидатом для разработки иммуноферментного метода (ИФМ) определения антител для улучшения диагностики серонегативного РА.

Широко применяемый в рамках «аутоантигеномики» метод анализа антител к иммунодоминантным пептидам основан на скрининге пула иммуноглобулинов, выделенных из сывороток пациентов, в отношении взаимодействия с библиотекой пептидов (набор от нескольких тысяч до нескольких миллионов искусственно синтезированных пептидов).

С использованием библиотеки пептидов С. Bason и соавт. [93] у 73,8% пациентов с серопозитивным и у 63,6% пациентов с серонегативным РА идентифицировали антитела, взаимодействующие с набором пептидов, определяемым как «пептиды, связанные с РА». Этот набор пептидов имел гомологию с рядом потенциальных аутоантигенов, включая протеин-тирозинкиназу $\beta 2$, В-клеточный (scalfold) белок, липрин-1 α , белок 4 цитотоксических Т-клеток.

В другом исследовании в синовиальной жидкости и сыворотке пациентов с серонегативным (75,7%) и серопозитивным РА (87,1%) были идентифицированы антитела к гомоцитруллинированному $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -AT). При этом антитела к нативному $\alpha 1$ -AT обнаруживались только у пациентов с серопозитивным РА [94].

T.B.G. Poulsen и соавт. [95] с использованием высокоплотных белковых микрочипов, исследовали антитела к 1631 нативному белку и белкам, обработанным *in situ* PAD2 и PAD4 (ферменты, участвующие в цитруллинировании белков *in vivo*) в пулированных сыворотках пациентов с серонегативным и серопозитивным РА. Антитела, изолированные из сывороток пациентов с серопозитивным РА IgG изотипа взаимодействовали с 87 белками, цитруллинированными PAD2, и 99 белками, цитруллинированными PAD4, а у пациентов с серонегативным РА – с 29 и 26 белками соответственно. В АЦБ-положительной сыворотке обнаруживались антитела, взаимодействующие с виментином (хорошо охарактеризованный белок, реагирующий с АЦБ) и с цитруллинированными IRF5, CASS4 (Cas scaffold protein family member 4), SH3GL1 (SH3 domain containing GRB2 like 1) и STAU1 (staufen double-stranded RNA binding protein 1), значение которых не установлено.

M. Richter и соавт. [96] также адаптировали высокоплотные белковые микрочипы для определения антител к 314 «РА-специфическим пептидам», нативным, цитруллинированным и карбамилированным белкам, к которым ранее были обнаружены антитела в сыворотках пациентов с РА (филагрин, фибриноген, виментин, коллаген II, энлаза, гистон и 14-3-3 eta и др.). Частота обнаружения антител по крайней мере к одному пептиду при серонегативном РА составила 25%, а при серопозитивном РА – 98%. Взаимодействие антител со многими антигенными

эпитопами (перекрестная реактивность) наблюдалось почти исключительно при серопозитивном РА, но уровень антител к карбамилированным и цитруллинированным пептидам при серопозитивном и серонегативном РА был сходным. Положительные результаты определения антител, особенно связывание более чем с 50% эпитопов, ассоциировались с носительством *HLA-DRB1* (SE). Эти данные свидетельствуют о том, что серопозитивный РА характеризуется гиперпродукцией антител с более выраженной полиреактивностью, чем серонегативный.

Особый интерес представляют данные K.Y. Cunningham и соавт. [97], которые с помощью мультиплексного метода исследовали IgG-антитела более чем к 1600 нативным белкам человека. При серопозитивном РА были обнаружены антитела к 22 белкам, а при серонегативном – к 19, причем только антитела к GTF2A2 (general transcription factor II A subunit 2) выявлялись при обоих субтипах РА. Биологическое значение GTF2A2 не ясно, однако мутация гена этой молекулы ассоциируется с гиперпродукцией интерферона типа I при системной красной волчанке. Интересно, что уровни 30 аутоантител при серопозитивном РА и 25 аутоантител при серонегативном были ниже, чем в контроле, что может отражать специфические нарушения иммунного гемостаза при РА, в частности нарушение продукции «протективных» аутоантител. При серопозитивном РА уровни 11 (из 27) аутоантител, а при серонегативном – 15 (из 27) – статистически значимо коррелировали с активностью РА (индекс CDAI (Clinical Disease Activity Index)).

В исследовании K. Li и соавт. [98] с использованием высокоплотных белковых микрочипов у 17,93–27,59% пациентов с АЦБ-негативным РА были выявлено 9 новых аутоантител: анти-DUSP11 (dual specificity phosphatase 11), анти-PTX3 (pentraxin 3), анти-PAGE5 (prostate-associated antigen gene), анти-METT21C (methyltransferase-like 21C), анти-FGF12 (fibroblast growth factor 12), анти-UBXN10 (UBX domain protein 10), анти-TBC1D19 (TBC1 domain family member 19) и анти-STK3 (serine/threonine kinase 3), которые обладали высокой специфичностью для диагностики РА (>90%). Особенно перспективно определение анти-PTX3 и анти-DUSP11, обладавшее наибольшей диагностической ценностью. При серонегативном РА с использованием ИФМ частота определения анти-PTX3 составила 27,56%, анти-DUSP11 – 31,80%. Сочетанное определение обоих типов антител обладало чувствительностью 38% и специфичностью 88,72% для диагностики РА, независимо от обнаружения IgM РФ и АЦБ. Отмечена корреляция между обнаружением этих аутоантител и активностью РА (DAS28 (Disease Activity Score 28)), число болезненных суставов) только при АЦБ-позитивном РА. Предполагается патогенетическое значение анти-PTX3 и анти-DUSP. PTX3 секретируется нейтрофилами и участвует в реакциях врожденного иммунитета, индуцируя формирование NET (neutrophil extracellular traps), активируя инфламасомы и пироптоз при РА, а DUSP модулирует сигнальные пути, участвующие в регуляции иммунитета и клеточного метаболизма.

8. Эволюция

Эволюция РА, включающая несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий: «преклиническая» трансформируется в «симптоматическую», завершающуюся формированием клинико-лабораторного

симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА [99], — хорошо изучена при серопозитивном РА [4, 100], а при серонегативном РА охарактеризована недостаточно [101, 102]. В отсутствие РФ и АЦЦП, которые являются важными предикторами развития РА у пациентов с клиническим подозрительными артралгиями и ранним недифференцированным РА, клинические симптомы и инструментальные нарушения (согласно УЗИ, магнитно-резонансной томографии) не информативны для прогнозирования риска развития РА. Данные протеомного анализа свидетельствуют о том, что уровни С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А, растворимого PD-1 позволяют прогнозировать развитие РА, у АЦЦП-позитивных, но не у АЦЦП-негативных пациентов [103].

9. Фармакотерапия

В рекомендациях EULAR, касающихся лечения РА, серопозитивность по РФ/АЦЦП наряду с эрозиями в суставах и высокой воспалительной активностью включена в число факторов риска неблагоприятного прогноза [104]. Данные, касающиеся влияния серопозитивности по РФ/АЦЦП на эффективность противовоспалительной терапии РА, противоречивы. Эффективность метотрексата (МТ) — основного стандартного базисного противовоспалительного препарата (БПВП) [104–106], применяющегося для лечения РА, — в целом не зависит от серопозитивности по РФ/АЦЦП [104]. Однако скорость развития и выраженность эффекта терапии при серонегативном РА ниже, чем при серопозитивном [107–109]. Лечение МТ ассоциируется с увеличением эффективности терапии ингибиторами ФНО- α в большей степени у серопозитивных, чем у серонегативных пациентов с РА [109, 110]. Данные систематического обзора свидетельствуют об отсутствии связи между обнаружением РФ/АЦЦП и эффективностью ингибиторов ФНО- α [111], хотя, по данным некоторых исследований, серонегативность по РФ/АЦЦП является фактором риска недостаточной эффективности терапии этими препаратами [112, 113]. Имеются данные о том, что у пациентов, резистентных к лечению «первым» ингибитором ФНО- α , «переключение» на ГИБП с другим механизмом, нежели на другой ингибитор ФНО- α , более эффективно при серопозитивном, чем при серонегативном РА [113].

Анти-В-клеточная терапия с использованием моноклональных антител к CD20 (ритуксимаб) более эффективна у серопозитивных, чем у серонегативных пациентов с РА [114–117]. Сходные данные получены в отношении абатацепта (блокатор ко-стимуляции Т-клеток) [118–120]. Связи между эффективностью терапии ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумаб) и серопозитивностью по РФ/АЦЦП не выявлено [120]. Роль серопозитивности РФ/АЦЦП в отношении эффективности ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase) нуждается в дальнейших исследованиях [121–123]. Имеются данные о более выраженном анальгетическом эффекте ингибиторов JAK по сравнению с ГИБП при РА независимо от динамики воспалительной активности заболевания [124–126]. Однако у пациентов с РА и ПсА эффективность ингибитора JAK (тофацитиниб) в отношении подавления остаточной боли не отличается от таковой у ингибитора ФНО- α (адалимумаб), и эффект у пациентов с ПсА существенно ниже, чем при РА [127].

10. Течение и исходы

Хотя на групповом уровне пациенты с серонегативным РА в целом имеют высокие активность воспаления, выраженность боли и нарушение качества жизни [55], серопозитивный субтип РА отличается более тяжелым, прогрессирующим течением в отношении развития эрозий в суставах и генерализованной потери костной ткани, низкой частотой достижения ремиссии (в том числе безлекарственной), неблагоприятным прогнозом и риском развития некоторых коморбидных заболеваний [128–133]. Анализ материалов исследования BARFOT (608 пациентов с РА, получавших стандартную терапию) свидетельствует о том, что серонегативность по РФ/АЦЦП является значимым предиктором отсутствия образования новых эрозий в суставах независимо от длительности наблюдения и динамики активности заболевания [133]. Стойкая ремиссия и особенно безлекарственная ремиссия редко имеют место у пациентов с РА, серопозитивных по РФ/АЦЦП, и встречается у 40% серонегативных пациентов [129]. Однако исходы патологического процесса и эффективность терапии при серонегативном РА отличается выраженной вариабельностью. По данным 25-летнего проспективного наблюдения 1285 пациентов с РА установлено, что на фоне лечения снижение активности заболевания отмечено у пациентов как с серопозитивным, так и с серонегативным РА. Однако внедрение стратегии «лечение до достижения цели» (treat-to-target) (в период с 2006 по 2010 г. по сравнению с 1993–1996 гг.) ассоциировалось с более частым достижением стойкой ремиссии, улучшением функциональной активности и снижением летальности у пациентов с серопозитивным, в сравнении с пациентами с серонегативным РА [22]. При серонегативном РА достижение стойкой ремиссии на фоне терапии чаще имеет место у пациентов с высоким базальным уровнем воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А и ММП-3 [134]. При этом у пациентов с выраженным эффектом терапии в течение первых 4 месяцев (ранняя ремиссия: DAS28 < 1,6) в дальнейшем повышается вероятность достижения стойкой ремиссии [135]. Недавно было показано, что у пациентов с ранним серонегативным РА (когорта пациентов Leiden) высокий базальный уровень СРБ (≥ 15 мг/л) и быстрое достижение ремиссии (по DAS28) на фоне терапии ассоциируются с 80%-й вероятностью достижения безлекарственной ремиссии по сравнению с 45%-й вероятностью у пациентов, не имеющих этих характеристик [136]. Примечательно, что развитие ремиссии на фоне лечения у пациентов с серонегативным РА коррелировало с быстрым и выраженным снижением 12 воспалительных биомаркеров, включая ММП-1, ММП-3, резистин, лептин, ИЛ-6, ФНО-рецепторы, YKL-40, эпидермальный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста и сосудистая молекула адгезии. В других исследованиях было показано, что при серонегативном РА развитие клинической ремиссии и эффективность терапии выше у пациентов мужского пола, чем у женщин [137].

11. Обсуждение

В настоящее время РА рассматривается как фенотипически гетерогенный синдром, одним из компонентов диагноза которого является определение ограниченного

спектра аутоантител (IgM РФ и АЦЦП) и набора относительно неспецифических клинических проявлений и лабораторных нарушений, отражающих распространенность и выраженность воспаления суставов. Фактически те же характеристики (за исключением аутоантител) составляют основу индексов воспалительной активности РА [1]. Однако представленные выше данные, касающиеся расширения спектра аутоантител и сложности ранней диагностики серонегативного РА, существенно затрудняют изучение специфики генетических, иммунопатологических и клинических аспектов этого субтипа РА, и значение полученных в настоящее время данных может быть обсуждено только гипотетически.

Несмотря на более доброкачественное течение серонегативного РА (по сравнению с серопозитивным), судя по динамике показателей воспалительной активности и прогрессирования деструкции суставов, у пациентов с серонегативным РА идентифицирован ряд субъективных и объективных факторов, оказывающих негативное влияние на эффективность терапии (по крайней мере по мнению пациентов) [138, 139]. К ним можно отнести невоспалительный характер боли [140], вероятно, частично связанный с сопутствующей фибромиалгией [141], ожирение, которое чаще имеет место при серонегативном, чем при серопозитивном РА [142–145], и ассоциируется со снижением эффективности терапии по крайней мере ингибиторами ФНО- α [146]. По данным регистра CORONA, при серонегативном РА частота фибромиалгии (13,1% против 5,9%) и депрессии (22,7% против 17,6%) выше, чем при серопозитивном РА [147]. Как и избыточная масса тела, фибромиалгия и депрессия негативно влияют на эффективность терапии РА [148, 149]. Для пациентов с серонегативным РА в большей степени, чем для пациентов с серопозитивным, характерно несоответствие между объективными показателями активности воспаления и качеством жизни пациентов – в первую очередь интенсивностью боли [150]. Таким образом, ведение многих пациентов с серонегативным РА следует рассматривать в рамках проблемы трудно поддающегося лечению (D2T, difficult-to-treat) «рефрактерного» РА [151–153], хотя серопозитивность по РФ/АЦЦП не входит в критерии EULAR, разработанные для характеристики этой категории пациентов. Создается впечатление, что у многих пациентов с серонегативным РА преобладает «мнимая» резистентность к терапии, связанная с болями невоспалительной природы, избыточной массой тела, фибромиалгией и депрессией. Можно полагать, что для достижения ремиссии у этих пациентов целесообразна не столько интенсификация противовоспалительной терапии, сколько подбор адекватной анальгетической терапии, физиотерапии, коррекции психологических факторов (антидепрессанты и др.) [151].

При рассмотрении проблемы персонализированной терапии серонегативного РА привлекают внимание пациенты с атипичными «перекрестными» клиническими проявлениями (периферический артрит, энтезит, воспалительные боли в спине и др.) со СпА [19] и ПсА [154]. Описаны пациенты с РА с сакроилеитом по данным магниторезонансной томографии, воспалительными болями в спине и позитивными результатами определения HLA-B27 [155]. Недавно представлена характеристика пациентов с тяжелым деструктивным серонегативным РА с поражением периферических крупных и мелких суставов. Клинические

и инструментальные признаки СпА отсутствовали, но 2 (из 4) пациентов были позитивны по HLA-B27 [156]. При секвенировании генома у пациентов были обнаружены уникальный автограф Т-клеточных рецепторов (ТКР) β цитотоксических CD8⁺ Т-клеток и увеличение концентрации TNFSF14 (TNF superfamily member 14), участвующего в резорбции костной ткани [157]. В то же время совсем недавно было показано, что при серопозитивном РА наблюдается экспансия CD8⁺ Т-клеток, распознающих синтез провоспалительных и цитотоксических медиаторов [158]. В этой связи привлекают внимание данные о связи между носительством HLA класса I и развитием серонегативного РА (HLA-B*8.1), а также заболеваний, включающих наряду со СпА, ПсА и уветами (HLA-B*27) болезнь Бехчета (HLA-B*52) и псориаз (HLA-C*06:02). Эти заболевания объединяются в так называемые МНС-1-опатии [159], патогенез которых ассоциируется с генами *ERAP* (endoplasmic reticulum aminopeptidase) 1 и 2, ИЛ-23 рецептора и индукцией Th17-типа иммунного ответа. Является ли «деструктивный» вариант серонегативного РА своеобразной формой МНС-1-опатии, не известно. Тем не менее, по нашему мнению, у некоторых пациентов с серонегативным РА определенные перспективы может иметь терапия ингибиторами ИЛ-17, которые, хотя и не зарегистрированы для лечения РА, но, по данным РПКИ, обладают способностью контролировать активность заболевания и высоко эффективны при СпА и ПсА [160]. Другое направление терапии «резистентного» серонегативного РА может базироваться на применении ингибиторов JAK, эффективность которых продемонстрирована как при РА, так и при СпА [161]. Преимуществом этих препаратов может быть их более мощное влияние на боль, независимо от подавления воспаления [124, 125].

Привлекают внимание «перекресты» серонегативного РА с другими ИВЗ, которые потенциально могут быть связаны с ИЛ-1-зависимыми аутовоспалительными механизмами [7]. У пациентов с серонегативным РА в полости сустава наряду с кристаллами пирофосфата кальция выявляются кристаллы мочевой кислоты [162], которые, активируя NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) инфламмасому (пирин), индуцируют синтез ИЛ-1 β [163]. Кроме того, к ИЛ-1-зависимому «аутовоспалительному» субтипу серонегативного РА можно условно отнести болезнь Стилла взрослых [164, 165] и «полимиалгический» вариант РА у пожилых [166–168]. Имеются данные о том, что выявление определенных мутаций гена *MEFV* (Mediterranean fever) ассоциируется с тяжелым течением РА [169–171], палиндромным ревматизмом [172, 173] и риском развития АС [174]. Напомним, что мутации гена *MEFV* являются генетическими маркерами семейной средиземноморской лихорадки, патогенетически связанной с гиперпродукцией ИЛ-1 [175]. Это свидетельствует о перспективах применения у пациентов с «резистентным» серонегативным РА терапии ингибиторами ИЛ-1, такими как колхицин [176] и анакинра [177], которая зарегистрирована для лечения РА.

В качестве модели представляет интерес развитие серонегативного РА-подобного артрита у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) по поводу злокачественных новообразований [178, 179], у которых наряду с синовитом, теносиновитом, эрозиями суставов отмечено развитие

Таблица 2. Частота аутоантител при ревматоидном артрите, негативном по ревматоидному фактору и антителам к циклическим цитруллинированным пептидам

Авторы	Число пациентов	Методы	Частота, %
Reed E. et al. [89]	534	Мультиплекс ИФМ	АЦЦП-FS – 16% IgM РФ – 23,8% IgG РФ – 17,4% IgA РФ – 10,6% Анти-CarP – 16% Анти-Ro60/SSA – 5,3% Анти-Ro52 – 5,3%
Li K. et al. [98]	283	ИФМ	Анти-PTX3 – 27,56% Анти-DUSP11 – 31,80%
Colasanti T. et al. [94]	111	ИФМ	Анти-га1АТ – 75,7%
Moore R.E. et al. [91]	68	ИФМ	Анти-митофузин-1 – 18,1%
Lönnblom E. et al. [92]	556	Мультиплекс	SeNe – 22,5% (специфичность 99%)
Bason C. et al. [93]	50	ИФМ	Пептиды, связанные с РА – 73,8%

Примечание: ИФМ – иммуноферментный метод; АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам; FS – fine specificity; IgM, IgG, IgA – иммуноглобулин M, G, A; РФ – ревматоидный фактор; CarP – карбомилированный белок; PTX3 – Pentraxin 3; DUSP11 – dual specificity phosphatase 11; га1АТ – гомоцитруллинированный α1-антитрипсин; SeNe – seronegative RA diagnosis; РА – ревматоидный артрит

энтезита, энтезопатии, аксиального воспаления и псориазического поражения кожи, характерных для СпА [180–184]. В сыворотках пациентов были обнаружены анти-РА33 [185], которые, как уже отмечалось, выявляются у пациентов с серонегативным РА [89]. Являются ли анти-РА33 биомаркером особого субтипа серонегативного РА, патогенетически связанного с ингибцией CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), в настоящее время не известно. Можно предположить, что при этом субтипе серонегативного РА определенные преимущества может иметь применение препарата абатацепта, блокирующего костимуляцию Т-клеток [186].

В период пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) описано развитие серонегативного РА-подобного артрита (так называемый COVID-19-ассоциированный артрит), патогенез, спектр клинических проявлений и прогноз которого требуют дальнейшего изучения [187].

Таким образом, серонегативный РА представляет собой весьма гетерогенную форму ревматической патологии, выходящую за рамки РА и аккумулирующую многие фундаментальные и клинические проблемы ревматологии в целом. К ним относятся механизмы, определяющие генетическую предрасположенность к развитию воспаления и боли; поиск новых биомаркеров, в первую очередь аутоантител, обладающих высокой диагностической чувствительностью и специфичностью; разработка подходов к персонализированной фармакотерапии. Следует особо подчеркнуть, что аутоиммунные механизмы, отражением которых является гиперпродукция аутоантител, в настоящее время широко обсуждаются при COVID-19 и пост-COVID-19-синдроме [188, 189], заболеваниях, ассоциирующихся с хронической болью [190, 191], ожирении [192], злокачественных новообразованиях [193].

Расширение спектра аутоантител (табл. 2), нарушение функциональной активности плазматических клеток и В-клеток памяти, дисрегуляция В-клеточного реперту-

ара, приводящая к нарушению В-клеточной толерантности [194, 195], наряду с ассоциацией с другими серонегативными артропатиями диктует необходимость обсуждения вопроса о нозологической природе серонегативного РА и разработки критериев диагностики в направлении более четкого выделения «аутоиммунного» субтипа РА.

Клинические и методические (в первую очередь – стандартизация тест-систем для определения АЦЦП), проблемы, связанные с использованием РФ и АЦЦП в качестве компонентов классификационных критериев РА, обсуждены в серии обзоров [56, 196]. Вероятно, традиционное разделение РА на серонегативный и серопозитивный субтипы только на основании стандартных методов определения РФ и АЦЦП не является оптимальным и затрудняет оценку истинного значения аутоиммунных механизмов в патогенезе этой патологии. В перспективе выявление аутоантител должно стать обязательным критерием диагностики РА как аутоиммунного заболевания по аналогии с антинуклеарным фактором при системной красной волчанке [197], а термин «серонегативный РА» (как и «серонегативные спондилоартропатии») [16] в будущем, вероятно, будет иметь значение только в историческом контексте.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги и участие в экспертных советах и исследованиях).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi: 10.1056/NEJMr1004965
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529-542. doi: 10.1056/NEJMr2103726
- Насонов ЕЛ. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: Historical background and novel findings. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):138-151. doi: 10.1007/s12016-021-08890-1
- Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev*. 2020;294(1):148-163. doi: 10.1111/imr.12829
- Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham 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
- Wu CY, Yang HY, Lai JH. Anti-citrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis: Biological effects and mechanisms of immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4015. doi: 10.3390/ijms21114015
- Catrina A, Krishnamurthy A, Rethi B. Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001228. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001228
- Scherer HU, van der Woude D, Toes REM. From risk to chronicity: Evolution of autoreactive B cell and antibody responses in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(7):371-383. doi: 10.1038/s41584-022-00786-4
- Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, Gastaldi M, Bugatti S, Rotondi M, et al. Seronegative autoimmune diseases: A challenging diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(9):103143. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103143
- Moll JM. Seronegative arthropathies. *J R Soc Med*. 1983;76(6):445-448. doi: 10.1177/014107688307600601
- 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
- Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2391-2395. doi: 10.1093/rheumatology/keaa623
- Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of clinical manifestations in rheumatoid arthritis vs. spondyloarthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):331-378. doi: 10.1007/s40744-021-00407-8
- Paalanen K, Rannio K, Rannio T, Asikainen J, Hannonen P, Sokka T. Does early seronegative arthritis develop into rheumatoid arthritis? A 10-year observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):37-43.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- 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
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124
- Roodenrys NMT, Welsing PMJ, van Roon J, Schoneveld JLM, van der Goes MC, Nagy G, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3552-3566. doi: 10.1093/rheumatology/keac114
- 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
- Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: From immune mechanisms to clinical translation. *EBioMedicine*. 2022;83:104233. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104233
- Дибров ДА. АЦЦП-негативный ревматоидный артрит – клинические и иммунологические особенности. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):314-326. [Dibrov DA. ACPA-negative rheumatoid arthritis – clinical and immunological features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):314-326 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-314-326
- Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0
- 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
- 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
- Kirino Y, Remmers EF. Genetic architectures of seropositive and seronegative rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):401-414. doi: 10.1038/nrrheum.2015.41
- Padyukov L, Seielstad M, Ong RT, Ding B, Rönnelid J, Sedghizadeh M, et al.; Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis (EIRA) study group. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):259-265. doi: 10.1136/ard.2009.126821

34. Regueiro C, Casares-Marfil D, Lundberg K, Knevel R, Acosta-Herrera M, Rodriguez-Rodriguez L, et al. HLA-B*08 identified as the most prominently associated major histocompatibility complex locus for anti-carbamylated protein antibody-positive/anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):963-969. doi: 10.1002/art.41630
35. Saevarsdottir S, Stefansdottir L, Sulem P, Thorleifsson G, Ferkingstad E, Rutsdottir G, et al.; Members of the DBDS Genomic Consortium; Danish RA Genetics Working Group; Swedish Rheumatology Quality Register Biobank Study Group (SRQb). Multiomics analysis of rheumatoid arthritis yields sequence variants that have large effects on risk of the seropositive subset. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(8):1085-1095. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221754
36. Ishigaki K, Sakaue S, Terao C, Luo Y, Sonehara K, Yamaguchi K, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies novel genetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *medRxiv.* 2021;2021.12.01.21267132. doi: 10.1101/2021.12.01.21267132
37. 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
38. Yuan S, Li X, Lin A, Larsson SC. Interleukins and rheumatoid arthritis: Bi-directional Mendelian randomization investigation. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;53:151958. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151958
39. Chang C, Xu L, Zhang R, Jin Y, Jiang P, Wei K, et al. MicroRNA-mediated epigenetic regulation of rheumatoid arthritis susceptibility and pathogenesis. *Front Immunol.* 2022;13:838884. doi: 10.3389/fimmu.2022.838884
40. Jasemi S, Erre GL, Cadoni ML, Bo M, Sechi LA. Humoral response to microbial biomarkers in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Med.* 2021;10(21):5153. doi: 10.3390/jcm10215153
41. Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, Crowson CS, Klareskog L, Holmqvist M, et al. Allergic conditions and risk of rheumatoid arthritis: A Swedish case-control study. *RMD Open.* 2022;8(1):e002018. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002018
42. Morotti A, Sollaku I, Franceschini F, Cavazzana I, Fredi M, Sala E, et al. Systematic review and meta-analysis on the association of occupational exposure to free crystalline silica and rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(2):333-345. doi: 10.1007/s12016-021-08846-5
43. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL Jr, Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40(1):2-1r4.e1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.03.003
44. 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
45. Brinkmann GH, Norvang V, Norli ES, Grøve L, Haugen AJ, Lexberg ÅS, et al. Treat to target strategy in early rheumatoid arthritis versus routine care – A comparative clinical practice study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):808-814. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.004
46. Balduzzi S, Scirè CA, Sakellariou G, Benaglio F, Bugatti S, Montecucco C, et al. In early inflammatory polyarthritis more intensive management according to the 2010 ACR/EULAR criteria leads to higher rates of clinical remission: Comparison of two cohorts treated according to different treat-to-target protocols. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(3):401-405.
47. Elfving P, Kononoff A, Huhtakangas J, Kautiainen H, Savolainen E, Arstila L, et al. Incidence of seropositive rheumatoid arthritis in population-based studies in Northern Savo, Finland, during 1980–2020. *Rheumatol Int.* 2023;43(4):659-666. doi: 10.1007/s00296-022-05268-0
48. Enzer I, Dunn G, Jacobsson L, Bennett PH, Knowler WC, Silman A. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid factor seropositivity in Pima Indians: evidence of a decline due to both secular and birth-cohort influences. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1729-1734. doi: 10.1002/art.10360
49. Myasodova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):440-444. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694
50. Hadwen B, Yu R, Cairns E, Barra L. Presence of autoantibodies in males and females with rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2022;49(7):663-671. doi: 10.3899/jrheum.211020
51. Matthjssen XME, Huizinga TWJ, van der Helm, van Mil AHM. Increasing incidence of autoantibody-negative RA is replicated and is partly explained by an aging population. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:e69. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217609
52. Takanashi S, Takeuchi T, Kaneko Y. Effects of aging on rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody positivity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2023;50(3):330-334. doi: 10.3899/jrheum.220526
53. 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
54. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324. doi: 10.1002/art.1780310302
55. 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
56. Van Hoovels L, Studenic P, Sieghart D, Steiner G, Bossuyt X, Rönnelid J. Impact of autoimmune serology test results on RA classification and diagnosis. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100142. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100142
57. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: Results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000406. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000406
58. Norli ES, Brinkmann GH, Kvien TK, Bjørneboe O, Haugen AJ, Nygaard H, et al. Self-limiting arthritis among patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a very early arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):272-278. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.004
59. Leu Agellii M, Hafström I, Svensson B, Ajeganova S, Forslind K, Andersson M, et al. Misdiagnosis of rheumatoid arthritis in a long-term cohort of early arthritis based on the ACR-1987 classification criteria. *Open Access Rheumatol.* 2022;14:187-194. doi: 10.2147/OARRR.S372724
60. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
61. Krekeler M, Baraliakos X, Tsiami S, Braun J. High prevalence of chondrocalcinosis and frequent comorbidity with calcium pyrophosphate deposition disease in patients with seronegative rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2022;8(2):e002383. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002383
62. Paalanen K, Rannio K, Rannio T, Asikainen J, Hannonen P, Sokka T. Prevalence of calcium pyrophosphate deposition disease in a cohort of patients diagnosed with seronegative rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):99-106.
63. 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

64. 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
65. Vickovic S, Schapiro D, Carlberg K, Lötstedt B, Larsson L, Hildebrandt F, et al. Three-dimensional spatial transcriptomics uncovers cell type localizations in the human rheumatoid arthritis synovium. *Commun Biol*. 2022;5(1):129. doi: 10.1038/s42003-022-03050-3
66. Argyriou A, Wadsworth MH 2nd, Lendvai A, Christensen SM, Hensvold AH, Gerstner C, et al. Single cell sequencing identifies clonally expanded synovial CD4⁺ T_H cells expressing GPR56 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2022;13(1):4046. doi: 10.1038/s41467-022-31519-6
67. 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
68. 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
69. Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(9):567-575. doi: 10.1038/s41577-022-00693-5
70. Pratt AG, Swan DC, Richardson S, Wilson G, Hilken 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
71. Anderson AE, Pratt AG, Sedhom MA, Doran JP, Routledge C, Hargreaves B, et al. IL-6-driven STAT signalling in circulating CD4⁺ lymphocytes is a marker for early anticitrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):466-473. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205850
72. 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
73. Liang Z, Wang N, Shang L, Wang Y, Feng M, Liu G, et al. Evaluation of the immune feature of ACPA-negative rheumatoid arthritis and the clinical value of matrix metalloproteinase-3. *Front Immunol*. 2022;13:939265. doi: 10.3389/fimmu.2022.939265
74. Mun S, Lee J, Park M, Shin J, Lim MK, Kang HG. Serum biomarker panel for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):31. doi: 10.1186/s13075-020-02405-7
75. Yang ML, Sodré FMC, Mamula MJ, Overbergh L. Citrullination and PAD enzyme biology in type 1 diabetes – Regulators of inflammation, autoimmunity, and pathology. *Front Immunol*. 2021;12:678953. doi: 10.3389/fimmu.2021.678953
76. Liu X, Zhu L, Liu H, Cai Q, Yun Z, Sun F, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome: Diagnostic value added. *Front Immunol*. 2022;13:972012. doi: 10.3389/fimmu.2022.972012
77. Truglia S, Mancuso S, Capozzi A, Recalchi S, Riitano G, Longo A, et al. 'Non-criteria antiphospholipid antibodies': Bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology*. 2022;61(2):826-833. doi: 10.1093/rheumatology/keab414
78. Gómez-Bañuelos E, Fava A, Andrade F. An update on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(2):61-67. doi: 10.1097/BOR.0000000000000922
79. Martín-Nares E, Hernández-Molina G. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(2):192-198. doi: 10.1016/j.autrev.2018.09.003
80. Vilchez-Oya F, Balastegui Martín H, García-Martínez E, Corominas H. Not all autoantibodies are clinically relevant. Classic and novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A critical review. *Front Immunol*. 2022;13:1003054. doi: 10.3389/fimmu.2022.1003054
81. Davies EJ, Jones GT, Sengupta R. Autoantibodies in ankylosing spondylitis: A systematic literature review. *Rheumatology*. 2022;61(Suppl 1):keac133.262. doi: 10.1093/rheumatology/keac133.262
82. Xu S, Zhang X, Chen Y, Ma Y, Deng J, Gao X, et al. Anti-CD74 antibodies in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):7-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.002
83. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scand J Immunol*. 2020;92(4):e12945. doi: 10.1111/sji.12945
84. Haro I, Sanmartí R, Gómara MJ. Implications of post-translational modifications in autoimmunity with emphasis on citrullination, homocitrullination and acetylation for the pathogenesis, diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15803. doi: 10.3390/ijms232415803
85. Moritz CP, Paul S, Stoevesandt O, Tholance Y, Camdessanché JP, Antoine JC. Autoantigenomics: Holistic characterization of autoantigen repertoires for a better understanding of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102450. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102450
86. Rönnelid J, Hansson M, Mathsson-Alm L, Cornillet M, Reed E, Jakobsson PJ, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody multiplexing defines an extended group of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with distinct genetic and environmental determinants. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):203-211. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211782
87. Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alasti F, Grundhuber M, Swinarski S, et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:876. doi: 10.3389/fimmu.2018.00876
88. König MF, Giles JT, Nigrovic PA, Andrade F. Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):2022-2028. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208529
89. 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
90. Sidiras P, Lechanteur J, Imbault V, Sokolova T, Durez P, Gangji V, et al. Human carbamylome description identifies carbamylated α2-macroglobulin and hemopexin as two novel autoantigens in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2826-2834. doi: 10.1093/rheumatology/keab838
91. Moore RE, Wang T, Duvvuri B, Feser ML, Deane KD, Solomon JJ, et al. Prediction of erosive disease development by anti-mitochondrial antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(6):890-899. doi: 10.1002/art.42428
92. Lönnblom E, Leu Agelii M, Sareila O, Cheng L, Xu B, Viljanen J, et al. Autoantibodies to disease-related proteins in joints as novel biomarkers for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jan 31. doi: 10.1002/art.42463
93. Bason C, Barbieri A, Martinelli N, Olivieri B, Argentino G, Bartoloni E, et al. Identification of a novel serological marker in seronegative rheumatoid arthritis using the peptide library approach. *Front Immunol*. 2021;12:753400. doi: 10.3389/fimmu.2021.753400
94. Colasanti T, Sabatinelli D, Mancone C, Giorgi A, Pecani A, Spinelli FR, et al. Homocysteinylation of alpha 1 antitrypsin as an antigenic target of autoantibodies in seronegative rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun*. 2020;113:102470. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102470
95. Poulsen TBG, Damgaard D, Jørgensen MM, Senolt L, Blackburn JM, Nielsen CH, et al. Identification of potential autoantigens in anti-CCP-positive and anti-CCP-negative rheumatoid arthritis using citrulline-specific protein arrays. *Sci Rep*. 2021;11(1):17300. doi: 10.1038/s41598-021-96675-z
96. Richter M, Krishnamurthy H, Posso S, Carlin J, Buckner J. High-throughput testing for modified-protein antibodies in patients

- diagnosed with “seronegative” rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/high-throughput-testing-for-modified-protein-antibodies-in-patients-diagnosed-with-seronegative-rheumatoid-arthritis/> (Accessed: 29 April 2023).
97. Cunningham KY, Hur B, Gupta VK, Arment CA, Wright KA, Mason TG, et al. Patients with ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis show different serological autoantibody repertoires and autoantibody associations with disease activity. *Sci Rep.* 2023;13(1):5360. doi: 10.1038/s41598-023-32428-4
98. Li K, Mo W, Wu L, Wu X, Luo C, Xiao X, et al. Novel autoantibodies identified in ACPA-negative rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):739-747. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218460
99. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):638-641. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990
100. Hensvold A, Klareskog L. Towards prevention of autoimmune diseases: The example of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2021;51(8):1921-1933. doi: 10.1002/eji.202048952
101. 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
102. van Boheemen L, Ter Wee MM, Falahee M, Filer A, van Beers-Tas M, Finckh A, et al. The Symptoms in Persons At Risk of Rheumatoid Arthritis (SPARRA) questionnaire: Predicting clinical arthritis development. *Scand J Rheumatol.* 2022 Sep 29;1-8. doi: 10.1080/03009742.2022.2116806
103. Loza MJ, Nagpal S, Cole S, Laird RM, Alcalá A, Rao NL, et al. Serologic biomarkers of progression toward diagnosis of rheumatoid arthritis in active component military personnel. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(11):1766-1775. doi: 10.1002/art.42260
104. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
105. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):8-26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The Role Of Methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
106. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(4):421-433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(4):421-433 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
107. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, Ronday HK, Molenaar 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
108. 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
109. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM 3rd, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A machine learning approach using clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):162. doi: 10.1186/s13075-022-02851-5
110. Greenwood M, Shipa M, Yeoh SA, Roussou E, Mukerjee D, Ehrenstein MR. Methotrexate reduces withdrawal rates of TNF inhibitors due to ineffectiveness in rheumatoid arthritis but only in patients who are seropositive. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1516-1517. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217725
111. Hernández-Breijo B, Brenis CM, Plasencia-Rodríguez C, Martínez-Feito A, Novella-Navarro M, Pascual-Salcedo D, et al. Methotrexate reduces the probability of discontinuation of TNF inhibitors in seropositive patients with rheumatoid arthritis. A real-world data analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:692557. doi: 10.3389/fmed.2021.692557
112. Wientjes MHM, den Broeder AA, Welsing PMJ, Verhoef LM, van den Bemt BJF. Prediction of response to anti-TNF treatment using laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *RMD Open.* 2022;8(2):e002570. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002570
113. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: A post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):194. doi: 10.1186/s13075-017-1401-2
114. Hambardzumyan K, Hermanrud C, Marits P, Vivar N, Ernestam S, Wallman JK, et al.; SWEFOT study group. Association of female sex and positive rheumatoid factor with low serum infliximab and anti-drug antibodies, related to treatment failure in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial population. *Scand J Rheumatol.* 2019;48(5):362-366. doi: 10.1080/03009742.2019.1602670
115. Shipa MRA, Di Cicco M, Balogh E, Nitu NA, Mainuddin MD, Bhadauria N, et al. Drug-survival profiling of second-line biologic therapy in rheumatoid arthritis: Choice of another TNFi or a biologic of different mode of action? *Mod Rheumatol.* 2022 Aug 3;roac086. doi: 10.1093/mr/roac086
116. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
117. Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, Leandro M. Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: An evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(2):591-596. doi: 10.1093/rheumatology/keab248
118. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):709-714. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207942
119. Alten R, Mariette X, Flipo RM, Caporali R, Buch MH, Patel Y, et al. Retention of subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: Real-world results from the ASCORE study: an international 2-year observational study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(8):2361-2373. doi: 10.1007/s10067-022-06176-1
120. 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
121. Bird P, Hall S, Nash P, Connell CA, Kwok K, Witcombe D, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open.* 2019;5(1):e000742. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000742
122. Sugawara M, Fujieda Y, Noguchi A, Tanimura S, Shimizu Y, Nakagawa I, et al. Prediction of the intolerance or non-responder

- to Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A preliminary retrospective study with integrative cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(9):1674-1680. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/czhec93
123. Jung JY, Lee E, Kim JW, Suh CH, Kim HA. Efficacy and drug retention of tofacitinib in rheumatoid arthritis: From the nationwide Korean College of Rheumatology Biologics registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Aug 31. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/6fcyza
124. Taylor PC, Alten R, Álvaro Gracia JM, Kaneko Y, Walls C, Quebe A, et al. Achieving pain control in early rheumatoid arthritis with baricitinib monotherapy or in combination with methotrexate versus methotrexate monotherapy. *RMD Open*. 2022;8(1):e001994. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001994
125. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Баричеситиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуно-воспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):304-316. [Nasonov EL, Lila AM. Baricitinib: New pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):304-316 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-420-427
126. Каратеев АЕ. Проблемы боли и качества жизни при ревматоидном артрите: фокус на баричеситиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):420-427. [Karateev AE. Problems of pain and quality of life in rheumatoid arthritis: Focus on baricitinib. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):420-427 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-420-427
127. Dougados M, Taylor PC, Bingham CO 3rd, Fallon L, Brault Y, Roychoudhury S, et al. The effect of tofacitinib on residual pain in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2022;8(2):e002478. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002478
128. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):144-152. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204
129. D'Onofrio B, van der Helm-van Mil A, Huizinga WJT, van Mulligen E. Inducibility or predestination? Queries and concepts around drug-free remission in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(2):217-225. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157814
130. Amaya-Amaya J, Calixto OJ, Saade-Lemus S, Calvo-Paramo E, Mantilla RD, Rojas-Villarraga A, et al. Does non-erosive rheumatoid arthritis exist? A cross-sectional analysis and a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):489-498. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.006
131. Andersson ML, Svensson B, Forslind K. Distribution of erosions in hands and feet at the time for the diagnosis of RA and during 8-year follow-up. *Clin Rheumatol*. 2021;40(5):1799-1810. doi: 10.1007/s10067-020-0465-x
132. Bugatti S, Bogliolo L, Manzo A, De Stefano L, Delvino P, Motta F, et al. Impact of anti-citrullinated protein antibodies on progressive systemic bone mineral density loss in patients with early rheumatoid arthritis after two years of treat-to-target. *Front Immunol*. 2021;12:701922. doi: 10.3389/fimmu.2021.701922
133. Svensson B, Andersson MLE, Gertsson I, Hafström I, Åjeganova S, Forslind K. Erosion-free rheumatoid arthritis: clinical and conceptual implications – A BARFOT study. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):88. doi: 10.1186/s41927-022-00317-4
134. Boeters DM, Burgers LE, Sasso EH, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. ACPA-negative RA consists of subgroups: patients with high likelihood of achieving sustained DMARD-free remission can be identified by serological markers at disease presentation. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):121. doi: 10.1186/s13075-019-1902-2
135. Verstappen M, Niemantsverdriet E, Matthijssen XME, le Cessie S, van der Helm-van Mil AHM. Early DAS response after DMARD-start increases probability of achieving sustained DMARD-free remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):276. doi: 10.1186/s13075-020-02368-9
136. Verstappen M, van Steenbergen 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
137. Cagnotto G, Jacobsson LTH, Rydell E, Eberhard A, Compagno M, Turesson C. Male sex predicts a favorable outcome in early ACPA-negative rheumatoid arthritis: Data from an observational study. *J Rheumatol*. 2022;49(9):990-997. doi: 10.3899/jrheum.211199
138. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290
139. Bugatti S, De Stefano L, Manzo A, Sakellariou G, Xoxi B, Montecucco C. Limiting factors to Boolean remission differ between autoantibody-positive and -negative patients in early rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211011826. doi: 10.1177/1759720X211011826
140. Ten Klooster PM, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):257. doi: 10.1186/s13075-019-2042-4
141. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
142. 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
143. 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
144. 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
145. 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
146. Juan S, Jiabi Z. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(2):173-183. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.03.007
147. Ogdie A, Liu M, Rebello S, Cronin A, Dube B, McLean R, et al. Characteristics of patients with seropositive or seronegative rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from the US-based corona rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis/spondyloarthritis (PsA/SpA) registries. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/characteristics-of-patients-with-seropositive-or-seronegative-rheumatoid-arthritis-psoriatic-arthritis-or-axial-spondyloarthritis-data-from-the-us-based-corona-rheumatoid-arthritis-and-psoriatic-a/> (Accessed: 22 April 2023).
148. Coskun Benliday I. Fibromyalgia interferes with disease activity and biological therapy response in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2020;40(6):849-858. doi: 10.1007/s00296-019-04506-2
149. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: The impact of mental health on disease: A narrative review.

- Rheumatol Ther.* 2020;7(3):457-471. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4
150. Bugatti S, De Stefano L, D'Onofrio B, Nicosini A, Mauric E, di Lernia M, et al. Inflammatory correlates of the patient global assessment of disease activity vary in relation to disease duration and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1206-1213. doi: 10.1136/annrheum-dis-2022-222436
151. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
152. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open.* 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
153. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):17-33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
154. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656
155. Osman N, Mohamed FI, Hassan AA, Kamel SR, Ahmed SS. Frequency of inflammatory back pain and sacroiliitis in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2019;50:25. doi: 10.1186/s43055-019-0019-6
156. Nikiphorou E, Sjöwall C, Hannonen P, Rannio T, Sokka T. Long-term outcomes of destructive seronegative (rheumatoid) arthritis – Description of four clinical cases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:246. doi: 10.1186/s12891-016-1067-y
157. 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
158. Moon JS, Younis S, Ramadoss NS, Iyer R, Sheth K, Sharpe O, et al. Cytotoxic CD8+ T cells target citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2023;14(1):319. doi: 10.1038/s41467-022-35264-8
159. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):731-740. doi: 10.1038/nrrheum.2015.147
160. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):165-180. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(2):165-180 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180
161. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(1):8-16. [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: New opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
162. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, Bayat S, Cavallaro A, Hueber AJ, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):663-668. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014
163. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
164. Mitrovic S, Fautrel B. Clinical phenotypes of adult-onset Still's disease: New insights from pathophysiology and literature findings. *J Clin Med.* 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633
165. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):645-665. [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):645-665 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
166. Cutolo M, Cimmino MA, Sulli A. Polymyalgia rheumatica vs late-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):93-95. doi: 10.1093/rheumatology/ken294
167. Caporali R, Montecucco C, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Maio T, Cimmino MA. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: A prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1021-1024. doi: 10.1136/ard.60.11.1021
168. Floris A, Piga M, Cauli A, Salvarani C, Mathieu A. Polymyalgia rheumatica: An autoinflammatory disorder? *RMD Open.* 2018;4(1):e000694. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000694
169. 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
170. Koca SS, Etem EO, Isik B, Yuce H, Ozgen M, Dag MS, Isik A. 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
171. Cañete JD, Arostegui JI, Queiró R, Gratacós J, Hernández MV, Larrosa M, et al. An unexpectedly high frequency of MEFV mutations in patients with anti-citrullinated protein antibody-negative palindromic rheumatism. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2784-2788. doi: 10.1002/art.22755
172. Cuervo A, Sanmartí R, Ramírez J, Castellanos-Moreira R, Inciarte-Mundo J, Arostegui JI, et al. Palindromic rheumatism: Evidence of four subtypes of palindromic-like arthritis based in either MEFV or rheumatoid factor/ACPA status. *Joint Bone Spine.* 2021;88(6):105235. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105235
173. Tani Y, Kishi T, Miyamae T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Taniuchi A, et al. The evaluation of gene polymorphisms associated with autoinflammatory syndrome in patients with palindromic rheumatism complicated by intermittent hydrarthrosis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):841-845. doi: 10.1007/s10067-019-04883-w
174. Zhong L, Song H, Wang W, Li J, Ma M. MEFV M694V mutation has a role in susceptibility to ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182967. doi: 10.1371/journal.pone.0182967
175. Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean fever: Recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. *Front Immunol.* 2017;8:253. doi: 10.3389/fimmu.2017.00253
176. Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183-190. [Alekbberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183-190 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
177. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280-298. [Nasonov EL, Samsonov MYu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: Focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):280-298 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
178. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-*

- практическая ревматология. 2018;56(1):5-9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: Rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):5-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
179. Dang QM, Watanabe R, Shiomi M, Fukumoto K, Nobashi TW, Okano T, et al. Rheumatic immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors – A 2023 update. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5643. doi: 10.3390/ijms24065643
 180. Albayda J, Dein E, Shah AA, Bingham CO 3rd, Cappelli L. Sonographic findings in inflammatory arthritis secondary to immune checkpoint inhibition: A case series. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(5):303-307. doi: 10.1002/acr2.1026
 181. Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu WJ. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):W992-W1000. doi: 10.2214/AJR.10.6198
 182. Feist J, Murray A, Skapenko A, Schulze-Koops H. A Rare side effect of checkpoint inhibitor therapy-nivolumab-induced axial polyarthritis of the facet and costovertebral joints. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1823. doi: 10.1002/art.41036
 183. Cappelli LC, Darrah E, Shah AA, Bingham CO. Patients with checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis do not become seropositive for anti-cyclic citrullinated peptide when followed over time. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(1):83-84. doi: 10.1002/acr2.11363
 184. Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, et al. Checkpoint inhibitor-associated arthritis: A systematic review of case reports and case series. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e317-e322. doi: 10.1097/RHU.0000000000001370
 185. Cappelli LC, Bingham CO, Forde PM, Anagnostou V, Brahmer J, Lipson EJ, et al. Anti-RA33 antibodies are present in a subset of patients with immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *RMD Open*. 2022;8(2):e002511. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002511
 186. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):522-541. [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-541 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
 187. Farisogullari B, Pinto AS, Machado PM. COVID-19-associated arthritis: An emerging new entity? *RMD Open*. 2022;8(2):e002026. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002026
 188. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y
 189. Damoiseaux J, Dotan A, Fritzler MJ, Bogdanos DP, Meroni PL, Roggenbuck D, et al. Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103012. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103012
 190. Lacagnina MJ, Heijnen CJ, Watkins LR, Grace PM. Autoimmune regulation of chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):e905. doi: 10.1097/PR9.0000000000000905
 191. Goebel A, Andersson D, Helyes Z, Clark JD, Dulake D, Svensson C. The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103015. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103015
 192. Tsigalou C, Vallianou N, Dalamaga M. Autoantibody production in obesity: Is there evidence for a link between obesity and autoimmunity? *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):245-254. doi: 10.1007/s13679-020-00397-8
 193. de Jonge H, Iamele L, Maggi M, Pessino G, Scotti C. Anti-cancer auto-antibodies: Roles, applications and open issues. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):813. doi: 10.3390/cancers13040813
 194. Wang Y, Lloyd KA, Melas I, Zhou D, Thyagarajan R, Lindqvist J, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019;9(1):19995. doi: 10.1038/s41598-019-56279-0
 195. Mahendra A, Yang X, Abnoui S, Adolacion JRT, Park D, Soomro S, et al. Beyond autoantibodies: Biologic roles of human autoreactive B cells in rheumatoid arthritis revealed by RNA-sequencing. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):529-541. doi: 10.1002/art.40772
 196. Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis – Laboratory and clinical perspectives. *Front Immunol*. 2021;12:685312. doi: 10.3389/fimmu.2021.685312
 197. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>