

Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита

А.Л. Маслянский², С.В. Лапин¹, А.В. Мазинг¹, Т.В. Булгакова¹, Н.М. Лазарева¹, М.Д. Чешуина², П.А. Олейник², Е.П. Илванова⁴, А.А. Тотолян⁵, В.И. Мазуров³

¹Научно-методический центр по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; ³Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; ⁴Ленинградская областная клиническая больница; ⁵Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

¹Research Guidance Center of Molecular Medicine, St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; ²Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology»; ³St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Agency for Healthcare and Social Development; ⁴Leningradskaya Regional Clinical Hospital; ⁵Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Paster

Контакты: Алексей Леонидович Маслянский esc_4@mail.ru

Contact: Aleksei Leonidovich Maslyanski esc_4@mail.ru

Поступила 14.03.12

Ревматоидный артрит (РА) — классическое аутоиммунное заболевание, ассоциированное с продукцией широкого спектра аутоантител, определение которых имеет важное диагностическое и прогностическое значение.

Целью исследования явилась оценка диагностической информативности аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и ядерному антигену RA33, ревматоидного фактора (РФ) класса IgA в сравнении со стандартно применяемым в диагностике РА профилем аутоантител.

Материал и методы. Нами были обследованы 253 пациента, страдавших РА, с различной длительностью течения заболевания. Группу сравнения составили 92 человека: больные серонегативными спондилоартропатиями, диффузными заболеваниями соединительной ткани, остеоартрозом, а также сравнимые по полу и возрасту здоровые люди. У пациентов было исследовано содержание IgM и IgA РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), АМЦВ, антикератиновых антител (АКА), антител к RA33-антигену (ARA33) и антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Диагностическая чувствительность АМЦВ составила 78%, АЦЦП — 77%, IgM РФ — 71%, IgA РФ — 43%, АКА — 43%, ARA33 — 31% и АНФ — 31%.

Все антицитруллиновые антитела (АКА, АЦЦП, АМЦВ) достоверно чаще встречались в сочетании с IgM РФ. Среди серонегативных по РФ и АЦЦП пациентов АМЦВ были обнаружены в 24% случаев при пороге определения 20 МЕ/мл и в 21% — при 30 МЕ/мл, повышение диагностического порога позволило повысить диагностическую специфичность до 91%.

Встречаемость ARA33 достоверно не различалась в подгруппах больных, позитивных и негативных по РФ и АЦЦП, что позволило считать эти аутоантитела независимым маркером РА. Специфичность данного маркера составила 87,9%, и по совокупности диагностических характеристик он уступал РФ и АЦЦП.

Вывод. Сочетанное определение АМЦВ и ARA33 целесообразно использовать на втором этапе серологического обследования при подозрении на дебют РА и получении отрицательных результатов исследования АЦЦП и РФ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммунологическая диагностика, аутоантитела, ревматоидный фактор, антицитруллиновые антитела, антинуклеарный фактор, биомаркеры, RA33.

DIAGNOSTIC VALUE OF RA SEROLOGICAL MARKERS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A.L. Maslyanski², S.V. Lapin¹, A.V. Mazing¹, T.V. Bulgakova¹, N.M. Lazareva¹, M.D. Cheshuina², P.A. Oleinick², E.P. Ilvanova⁴, A.A. Totolyan⁵, V.I. Mazurov³

Rheumatoid arthritis (RA) is a classic autoimmune disease associated with the production of wide range of autoantibodies, and their detection has diagnostic and prognostic implication.

The objective of this study was to estimate the diagnostic value of antibodies against modified citrullinated vimentin (AMCV) and nuclear antigen RA33 of the IgA rheumatoid factor (RF) versus the value of routinely used profile of autoantibodies in diagnostic work-up of RA.

Material and methods. 253 patients with RA prehistory of varying duration were included into the study group. The control group was comprised of 92 patients, including patients with seronegative spondyloarthropathies and diffuse connective tissue diseases, as well as sex and age matched healthy controls. Serum levels of IgM and IgA RF, antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP), ACMV, anti-keratin antibodies (AKA), antibodies against RA33 antigen (ARA33) and antinuclear factor (ANF) were measured in all patients and controls.

Results and discussion. Diagnostic sensitivity of AMCV equaled 78%, ACCP — 77%, IgM RF — 71%, IgA RF — 43%, AKA — 43%, ARA33 — 31% and ANF — 31%.

All anti-citrullinic antibodies (AKA, ACCP, ACMV) were significantly more commonly associated with IgM RF. Among RF and ACCP seronegative patients ACMV were found in 24% cases with 20 IU/MI detection threshold, and in 21% — with 30 IU/MI, allowing to increase diagnostic specificity of the test up to 91% with the increment of diagnostic threshold.

Incidence of ARA33 was not significantly different among the RF and ACCP positive or negative subgroups, thus making ARA33 an independent RA marker. Specificity of this marker was 87,9%, thus making it inferior to RF and ACCP by a composite of diagnostic characteristics.

Conclusions. Integrated measurement of ACMV and ARA33 is a rational approach at the second stage of serologic testing work-up in suspected cases of RA onset, when initial RF and ACCP tests were negative.

Key words: rheumatoid arthritis, immunologic diagnostics, autoantibodies, rheumatoid factor, anti-citrulline antibodies, antinuclear factor, biomarkers, RA33.

Введение

Расширение спектра препаратов, доступных для лечения ревматоидного артрита (РА), изучение механизмов его развития

и оценка факторов, определяющих прогноз, привели к пересмотру терапевтической тактики при этом заболевании. Ряд исследований убедительно доказывает, что максимально

раннее начало активной терапии РА обеспечивает значительное улучшение прогноза, замедление темпа прогрессирования деструктивных изменений суставов и достоверно чаще позволяет достигать долговременной ремиссии заболевания [1–3]. Таким образом, диагностика РА на ранних этапах его развития является актуальной задачей. Клинические проявления раннего РА могут быть нетипичными, отмечаются высокая частота олигоартрита и асимметричного синовита, а также вариабельность данных лабораторных исследований [4–6]. Большие перспективы открывают ультразвуковое и магнитно-резонансное исследование суставов, однако прогностическая значимость их результатов изучена пока недостаточно, что ограничивает широкое внедрение этих методов [7–9].

Следует отметить ограниченную чувствительность применяемых в настоящее время лабораторных маркеров РА, не превышающую, по различным оценкам, 60–80% [10–12]. Наряду с ревматоидным фактором (РФ) и антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у больных РА обнаруживается достаточно широкий спектр аутоантител, распознающих цитруллин-содержащие эпитопы иной химической структуры (в том числе цитруллинированную α -енолазу, цитруллинированный виментин и некоторые другие), аутоантитела к ядерным белкам, прежде всего к Ro/SS-A- (молекулярная масса 52 кДа) и RA33-антигенам [9, 13, 14]. Расширение спектра определяемых у больных РА биомаркеров может повысить информативность иммунологического обследования, прежде всего при серонегативных по РФ и АЦЦП клинико-иммунологических вариантах заболевания. До настоящего времени клиническая значимость антител к RA33 (ARA33), подклассов РФ и некоторых других аутоантител окончательно не установлена [15].

Целью нашего исследования явилась оценка диагностической информативности широкого спектра аутоантител, включая аутоантитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и ядерному антигену RA33, а также результатов практического использования тест-системы для экспресс-определения АЦЦП.

Материал и методы

Для уточнения пороговых значений, диагностической ценности и сочетанной встречаемости ряда серологических маркеров было обследовано 253 пациента с диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [16].

Среди них было 37 (17%) мужчин и 177 (83%) женщин. Длительность заболевания составила в среднем $6,2 \pm 7,5$ года и варьировала от 4 нед до 39 лет. Преобладали больные с высокой активностью и значимым нарушением функции суставов.

Для проведения клинико-иммунологических сопоставлений отдельно была выделена группа больных, страдавших ранним РА, включавшая 120 пациентов с длительностью заболевания от 1 до 12 мес (средняя длительность $7,2 \pm 3,6$ мес), и группа лиц, имевших длительно текущий РА. В нее вошли 133 пациента с продолжительностью заболевания более 1 года (в среднем $9,2 \pm 7,8$ года).

В группу сравнения включены 82 пациента с другими ревматическими заболеваниями: 32 с остеоартрозом (ОА), 12 с псориатическим артритом (ПсА), 8 с анкилозирующим спондилитом (АС), 8 с подагрой, 12 с реактивным

артритом (РеА), 10 с системной красной волчанкой (СКВ). Группу контроля составили здоровые люди, сопоставимые по полу и возрасту ($n=10$).

У пациентов было исследовано содержание IgM и IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, антикератиновых антител (АКА), ARA33 и антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови. Для обнаружения АКА и АНФ использовался метод непрямой иммунофлюоресценции (Euroimmun AG, Германия). С помощью иммуоферментного анализа (ИФА) определялись АЦЦП (Euroimmun AG, Германия), АМЦВ, IgA РФ (Orgentec, Германия) и ARA33 (Human/Imtec, Германия). У 20 больных, соответствующих критериям РА EULAR/ACR 2010 г., с длительностью заболевания до 6 мес при первом визите к ревматологу проводилось экспресс-тестирование образца капиллярной крови с помощью тест-системы CСPoint (EuroDiagnostica, Нидерланды). В дальнейшем результат сравнивали с данными тестирования АЦЦП методом ИФА.

Количественное определение IgM РФ проводилось методом иммунотурбидиметрии с помощью автоматического анализатора OLYMPUS (Япония).

Результаты

Чувствительность АМЦВ составляла 78%, АЦЦП – 77%, РФ – 71%, IgA РФ – 43%, АКА – 43%, ARA33 – 31% и АНФ – 31%. Для изучения клинико-диагностической целесообразности применения серологических маркеров при обследовании пациентов с серонегативным по IgM РФ РА мы сопоставили встречаемость аутоантител в группах позитивных и негативных по IgM РФ больных. Результаты представлены в табл. 1.

Все антицитруллиновые антитела (АКА, АЦЦП, АМЦВ) достоверно чаще встречались в сочетании с IgM РФ. При анализе группы серонегативных по IgM РФ больных АМЦВ были обнаружены в 8, АЦЦП – в 3 случаях. В этой группе АКА выявлялись только у пациентов с другими антицитруллиновыми антителами (у 7 больных, имевших высокие титры АЦЦП и АМЦВ).

С целью изучения диагностической информативности ARA33 нами была специально проанализирована частота их обнаружения в группе больных, негативных по АЦЦП. ARA33 были обнаружены с одинаковой частотой у негативных и позитивных по АЦЦП пациентов: 31% (48 из 152 больных) и 28% (11 из 42) соответственно. У пациентов, позитивных и негативных по IgM РФ, нами также не было обнаружено достоверных различий в частоте выявления ARA33.

Особые диагностические трудности вызывает диагностика РА у больных, негативных одновременно по РФ

Таблица 1 Встречаемость аутоантител (%) в группах больных серопозитивным и серонегативным РА

Показатель (пороговое значение)	Группы больных РА		p
	РФ+	РФ-	
АЦЦП (5 МЕ/мл)	87	58	<0,001
АМЦВ (20 МЕ/мл)	86	62	<0,001
РФ IgA (20 МЕ/мл)	59	18	<0,001
АКА (1/10)	55	22	<0,05
ARA33 (25 МЕ/мл)	32	30	>0,05
АНФ (1/160)	32	29	>0,05

Таблица 2 Частота (%) повышения уровня аутоантител в обследованных группах

Показатель (пороговое значение)	Группы обследованных		
	больные РА (n=233)	больные (n=82) другими ревматическими заболеваниями (ОА/РсА/ПсА/подагра/АС/СКВ)	
		здоровые доноры (n=10)	
IgM РФ (40 МЕ/мл)	67	13	0
АЦЦП (5 МЕ/мл)	77	5	0
АМЦВ (20 МЕ/мл)	78	12	0
IgA РФ (20 МЕ/мл)	43	9	0
АКА (1/10)	43	5	0
АРА33 (25 МЕ/мл)	31	15	0
АНФ (1/160)	31	34	1

и АЦЦП. В нашей группе их насчитывалось 26 (12%). АРА33 были выявлены у 8 из них (30%). Эти данные позволяют рассматривать АРА33 как независимый от РФ и антицитруллиновых антител диагностический маркер РА.

У больных ранним РА частота серопозитивности по маркеру АРА33 составила 41% и была достоверно выше, чем при длительно текущем РА (33%; $p < 0,05$).

АМЦВ были выявлены у 62% негативных и у 86% позитивных по IgM РФ больных. Они обнаружены у 22,9% АЦЦП-негативных и 92,5% АЦЦП-позитивных пациентов.

Только у 15 (10,2%) серопозитивных по IgM пациентов не было выявлено ни АЦЦП, ни АМЦВ, в то время как 22 (32%) негативных по РФ больных РА были негативными по всем типам антицитруллиновых антител.

Встречаемость аутоантител у пациентов с другими ревматическими заболеваниями приведена в табл. 2.

Определение уровня аутоантител в группах РА и сравнения позволило провести ROC-анализ, задачами которого были сопоставление диагностической ценности тестов между собой, определение оптимальных пороговых уровней для разных задач клинической диагностики [17].

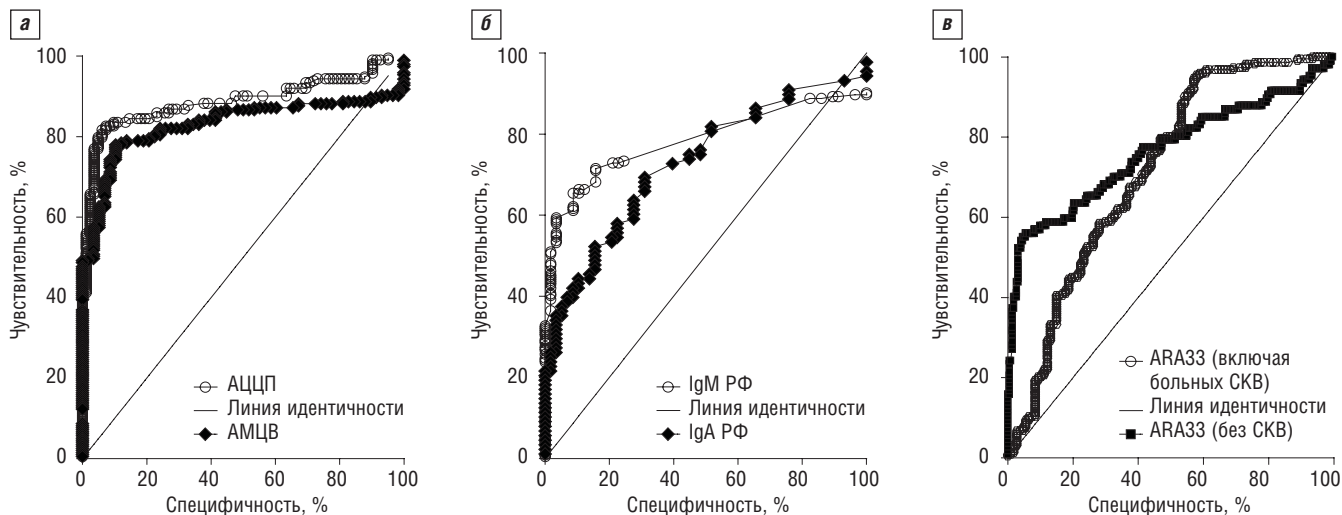
Графической формой представления ROC-анализа являются графики, отражающие соотношение чувствительности и специфичности при различных уровнях пороговых значений. Они являются основой для расчета площади под кривой – AUC (area under curve), которая представляет абсо-

лютную величину диагностической полезности показателя и варьирует от 0,5 до 1. Графики ROC-анализа для АЦЦП, АМЦВ, IgM РФ, IgA РФ, АРА-33 приведены на рисунке.

Максимальная AUC определялась для АЦЦП (0,887; 95% ДИ 0,849–0,925), АМЦВ (0,831; 95% ДИ 0,81–0,881) и РФ (0,783; 95% ДИ 0,730–0,837). Параметры других серологических показателей значительно уступали этим трем. Для IgA РФ AUC составляет 0,728 (95% ДИ 0,647–0,809), для АРА33 – 0,716 (95% ДИ 0,653–0,779), для АКА – 0,688 (95% ДИ 0,607–0,768). Исключение из группы сравнения больных СКВ привело к повышению AUC для АРА33 до 0,764 (95% ДИ 0,702–0,827). Для АНФ AUC составляет 0,501 (95% ДИ 0,483–0,581), что указывает на отсутствие практической ценности этого теста для дифференциальной диагностики РА.

Построение кривых соотношения чувствительности и специфичности позволяет определить клинико-диагностические параметры лабораторных тестов при разных уровнях пороговых значений. Важную дополнительную информацию несет определение фактора риска, представляющего собой частное от деления чувствительности на величину минус специфичность. Этот параметр указывает на величину риска наличия заболевания в случае положительного результата теста. Нами были определены основные параметры для клинически значимых уровней пороговых значений исследуемых показателей (табл. 3).

С целью определения диагностического потенциала экспресс-метода выявления АЦЦП нами была исследована информативность экспресс-определения данного маркера с использованием тест-системы ССPoint производства Eurodiagnostica. Обследованную группу составили 20 пациентов, которым впервые был поставлен диагноз РА, с длительностью заболевания не более 12 мес на этапе первого визита к врачу-ревматологу. У всех больных в ходе визита определялось наличие АЦЦП в капиллярной крови с помощью иммунохроматографической тест-системы ССPoint. В дальнейшем полученные данные были сопоставлены с результатами определения АЦЦП с помощью стандартного ИФА. При использовании экспресс-метода АЦЦП были выявлены у 11 (55%) больных, отмечалось полное совпадение результатов с данными определения АЦЦП с помощью коммерческой тест-системы для ИФА. IgM РФ был выявлен в 10 (50%) случаях. У позитивных по



Параметры диагностической информативности аутоантител

Таблица 3 Параметры диагностической информативности аутоантител в зависимости от пороговых значений

Показатель	Пороговое значение, МЕ/мл	Параметры диагностической информативности		
		чувствительность, %	специфичность, %	фактор риска
АЦЦП	5	77	95	16
	10	74	96	20
	15	58	99	45
АМЦВ	20	78	88	7
	30	74	91	9
	60	63	95	12
АКА	1/10	42	91	5
	1/20	43	95	8
	1/40	35	98	20
IgM РФ	30	68	84	5
	40	65	89	6
	70	59	96	17
IgA РФ	20	43	90	4
	30	35	95	7
	60	26	97	15
АРА33	20	35	86	3
	30	22	91	2
	50	11	92	1

Примечание. Для АКА пороговые значения представлены в виде титра.

АЦЦП больных наблюдалась тенденция к более высокому числу припухших суставов в сравнении с серонегативными (16 ± 5 и 9 ± 5 соответственно; $p=0,06$). Была отмечена коррелятивная взаимосвязь между титрами АЦЦП и РФ ($r=0,58$; $p<0,05$). В целом отмечалась высокая степень совпадения серопозитивности по рассматриваемым маркерам. Только у одного из серонегативных по АЦЦП больных был обнаружен низкий титр РФ – 20 ед/мл.

Обсуждение

Для уточнения диагностической информативности ряда аутоантител: IgM РФ, IgA РФ, АЦЦП, АМЦВ, АКА, АРА33 и АНФ – нами было обследовано 253 пациента с РА, а также 82 пациента группы сравнения и 10 лиц группы контроля. Было обнаружено, что АЦЦП и АМЦВ обладают наибольшей чувствительностью, которая при использовании диагностического порога, рекомендуемого производителем, составила 77 и 78% при специфичности 95 и 88% соответственно. АМЦВ часто сочетались с АЦЦП и РФ. Данный маркер был выявлен у 62% негативных и 86% позитивных по IgM РФ, а также у 22,9% негативных и 92,5% позитивных по АЦЦП больных. Среди серонегативных по РФ и АЦЦП пациентов АМЦВ были обнаружены в 24% случаев при пороге определения 20 МЕ/мл и в 21% – при пороге определения 30 МЕ/мл. АКА при использовании диагностического титра $\geq 1/10$ характеризовались чувствительностью 43%, их специфичность при этом составила 91%.

АЦЦП, АМЦВ и АКА принадлежат к одному семейству антицитруллиновых антител, распознают близкие антигенные детерминанты и характеризуются высокой степенью перекрестной реактивности. Однако выявление множества индивидуальных цитруллин-содержащих аутоантигенов у пациентов с РА позволяет полагать, что всегда будут существовать больные, позитивные только по одному типу из данного семейства аутоантител.

По результатам ROC-анализа расчетные показатели АUC и посттестового фактора риска РА для АЦЦП оказались значительно более высокими, нежели для АМЦВ, – соответственно 0,887 и 16 против 0,831 и 7.

Этот факт был отмечен многими отечественными и зарубежными исследователями. Приведенные характеристики не позволяют рассматривать АМЦВ в качестве приемлемой альтернативы АЦЦП как тесту первой линии диагностики РА.

Для АКА АUC составила 0,688, а посттестовый фактор риска РА – 5. Следует отметить, что АКА не выявлялись у больных РА в отсутствие АЦЦП и АМЦВ, что, по нашему мнению, снижает диагностическую ценность этого маркера, но не умаляет его прогностической значимости.

IgM РФ немного уступал антицитруллиновым антителам по чувствительности и специфичности. В то же время IgA РФ как диагностический маркер характеризовался существенно меньшей диагностической чувствительностью по сравнению с IgM РФ (соответственно 43 и 65%) при близкой специфичности (соответственно 90 и 89%).

Встречаемость АМЦВ и АЦЦП у больных ранним (давность заболевания 1 год и менее) и длительно текущим РА достоверно не различалась. При обследовании 117 больных ранним РА у 9,5% не было выявлено ни IgM РФ, ни АЦЦП. У таких пациентов можно рассматривать целесообразность определения АМЦВ, IgA РФ и АРА33.

Определение АМЦВ повышает информативность серологического обследования в когорте пациентов, серонегативных по АЦЦП и РФ. Для достижения оптимальной диагностической специфичности у данной группы больных целесообразно использовать диагностический порог 30 МЕ/мл. Определение АКА у АЦЦП-серонегативных больных не имеет смысла. Определение IgA РФ оправдано у больных, серонегативных по антицитруллиновым антителам и имеющих IgM РФ в невысоком титре. Выявление у них IgA РФ может повысить специфичность серологического обследования.

До настоящего времени опубликованы лишь единичные исследования, посвященные диагностической информативности АРА33 при РА [18]. Данный маркер был обнаружен нами у 31% больных РА. Его чувствительность составила 31%, специфичность – 87,9%. Значение АUC для АРА33 составило 0,716, фактора риска РА – 3.

Учитывая, что из 12 позитивных по ARA33 больных пятеро страдали СКВ, мы пересчитали параметры ROC-кривой для ARA33, исключив из контрольной группы больных СКВ. При этом мы исходили из следующих соображений. Согласно данным литературы, этот маркер встречается при СКВ примерно в 40% случаев и характеризует группу больных со склонностью к эрозивному поражению суставов. В то же время при наличии соответствующей начатости представляется возможным исключить данную нозологическую форму по результатам расширенного иммунологического и общеклинического обследования. Исключение больных СКВ привело к повышению показателя AUC, который составил 0,764.

В связи с разнообразием клинических проявлений, а также более низкой выявляемостью классических серологических маркеров заболевания, таких как РФ и АЦЦП, сложной задачей остается диагностика раннего РА. Поскольку полученные нами результаты указывали что ARA33 могут быть использованы в качестве дополнительных серологических маркеров для обследования больных РА, серонегативных по РФ и АЦЦП, нами была изучена диагностическая ценность данного показателя. Частота выявления ARA33 у больных ранним РА составляла 41% и была достоверно выше, чем при длительно текущем РА. Наши результаты согласуются с данными литературы, которые свидетельствуют об уменьшении частоты ARA33 по мере увеличения длительности РА [19].

Встречаемость ARA33 достоверно не различалась в подгруппах больных, позитивных и негативных по РФ и АЦЦП, что позволяет считать эти аутоантитела независимым маркером РА. При этом по совокупности диагностических характеристик ARA33 уступают РФ и АЦЦП, в связи с чем их определение оправдано только в качестве второй линии диагностики у больных серонегативным РА. Высокая частота ARA33

у больных СКВ требует дополнительного клинического и серологического обследования позитивных по этому маркеру больных для исключения данного заболевания.

По нашему мнению, сочетанное определение АМЦВ и ARA33 целесообразно использовать на втором этапе серологического обследования при подозрении на дебют РА и получении отрицательных результатов исследования АЦЦП и РФ.

Одним из путей совершенствования серологической диагностики РА является применение тест-систем так называемой прикроватной диагностики. Они основаны на принципе иммунохроматографического анализа и позволяют в течение 10 мин провести качественное определение серологического статуса пациента, не требуя какого-либо дополнительного лабораторного оснащения. В настоящее время налажен выпуск тест-систем, определяющих наличие АЦЦП (CCPoint, EuroDiagnostica, Нидерланды) и одновременно выявляющих присутствие АМЦВ и РФ (RheumaCheck, Orgentec, Германия).

Нами была подтверждена возможность использования для экспресс-анализа тест-системы CCPoint™ с целью определения АЦЦП в капиллярной крови 20 больных с ранним РА на этапе первого осмотра их ревматологом. Было продемонстрировано полное совпадение результатов иммунохимического и классического (ИФА) методов определения АЦЦП, что указывает на неплохие перспективы использования экспресс-метода в широкой клинической практике. Использование тест-системы для экспресс-анализа CCPoint в условиях реальной клинической практики позволяет ускорить процесс диагностического поиска у больных с ранним артритом.

Авторы выражают благодарность ЗАО «БиоХимМак» (Москва) за предоставление набора реактивов для экспресс-определения АЦЦП CCPoint, EuroDiagnostica.

ЛИТЕРАТУРА

- Соколова В.В., Лапин С.В., Москалев А.В. и др. Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите. *Мед иммунол* 2007;9(6):635–42.
- Чичасова Н.В., Каневская М.З., Имамединова Г.Р. и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. *Науч-практич ревматол* 2010;3:23–30.
- Cush J.J. Early rheumatoid arthritis – is there a window of opportunity? *J Rheumatol* 2007;80(Suppl.):1–7.
- Лапин С.В., Маслянский А.Л., Мазуров В.И. и др. Сравнительные характеристики специфических аутоантител при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2005;77(12):53–9.
- Лапин С.В., Тоголян А.А.. Значение анифилагриновых антител в серологической диагностике ревматоидного артрита: Обзор литературы. *Клин лаб диагн* 2004;11:3–11.
- Маслянский А.Л., Лапин С.В., Иливанова Е.П. и др. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита. *Мед иммунол* 2003;5(5–6):599–608.
- Погожева Е.Ю., Смирнов А.В., Рапопорт И.Э. и др. Применение магнитно-резонансной томографии кистей при раннем ревматоидном артрите. *Рос мед вести* 2009;14(2):37–43.
- Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Демидова И.В. и др. Антицитруллиновые антитела и данные магнитно-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом. *Тер арх* 2008;80(10):72–6.
- Keen H.I., Brown A.K., Wakefield R.J. et al. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(4):699–714.
- Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2004;76;12:64–8.
- Беляева И.Б., Лапин С.В., Созина А.В. и др. Антитела к цитруллин-содержащим эпитопам в диагностике и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита. *Мед иммунол* 2007;9(1):77–84.
- Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):290–7.
- Malakoutikhah M., Gomara M.J., Gomez-Puerta J.A. et al. The use of chimeric vimentin citrullinated peptides for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *J Med Chem* 2011;54(21):7486–92.
- Schneeberger E., Citera G., Heredia M. et al. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(4):517–9.
- Pincus T., Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(4):731–4.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–8.
- Metz C.E. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978;8(4):283–98.
- Nell V.P., Machold K.P., Stamm T.A. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1731–6.
- Nell-Duxneuner V., Machold K., Stamm T. et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):169–74.