

- after myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 2001; 12 (3): 157–65.
14. Katyukhin L.N. Rheological properties of red cells. Modern methods of investigation. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 1995; 81 (6): 122–9. (in Russian)
  15. Muravyov A.V., Roytman E.V., Tikhomirova I.A., Muravyov A.A., Bulaeva S.V., Mikhaylov P.V. Erythrocyte deformability: basic mechanisms of urgent adaptation. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2013; 3 (55): 4–17. (in Russian)
  16. Cooke B.M., Lim C.T. *Mechanical and adhesive properties of healthy and diseased red blood cells. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics.* Amsterdam: IOS Press; 2007.
  17. Rampling M.W., Meiselman H.J., Neu B., Baskurt O.K. Mechanical properties of the red cell membrane. Membrane stiffness and intracellular pressure. *Biophys. J.* 2004; 4: 115–24.
  18. Reinhart W.H., Singh A. Erythrocyte aggregation: the roles of cell deformability and geometry. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 17 (20): 458–62.
  19. Kirschkamp T., Schmid-Schönbein H., Weinberger A., Smeets R. Effects of fibrinogen and alpha2-macroglobulin and their apheretic elimination on general blood rheology and rheological characteristics of red blood cell aggregates. *Ther. Apher. Dial.* 2008; 12 (5): 360–7.
  20. Nikishin A. G., Kurbanov R.D., Pirnazarov M.M. Hospitalization and outcomes of acute myocardial infarction in elderly patients in the Central Asian region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2012; 11 (2): 53–56. (in Russian)
  21. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Klein H., Brown M.W., Daubert J.P. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (14): 1329–38.
  22. Glutkina N.V. Mechanisms for oxygen transport in patients with myocardial infarction in combination with the metabolic syndrome. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2013; 4 (56): 22–9. (in Russian)
  23. Cicco G., Cicco S. The influence of oxygen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010; 662: 33–9.
  24. Solovyeva T.I., Lukina E.A. Mikrohemorheological disorders: characteristics and clinical significance. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006; 78 (2): 87–91. (in Russian)
  25. Firsov N.N. Rheological properties of blood and pathology of the cardiovascular system. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2002; 2: 26–32. (in Russian)

Поступила 21.10.14

Received 21.10.14

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.72-002.77-039-078.33

Черкасова М.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Каратеев Д.Е., Попкова Т.В., Лучихина Е.Л., Авдеева А.С., Насонов Е.Л.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К ЦИТРУЛЛИНИРОВАННЫМ БЕЛКАМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, 115522, Москва

Основными диагностическими лабораторными маркерами ревматоидного артрита (РА) служат IgM-ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). IgM-РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер РА. АЦБ обладают более высокой специфичностью для диагностики РА. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) являются основными представителями семейства АЦБ, применяющимися в клинической лабораторной практике.

Цель – определение роли АЦЦП и АМЦВ в диагностике, оценке активности и тяжести деструктивных изменений суставов при РА.

Обследованы 993 пациента с достоверным диагнозом РА, 179 пациентов с другими ревматическими заболеваниями и 30 здоровых доноров. Измерение сывороточной концентрации IgM-РФ и С-реактивного белка (СРБ) осуществляли иммунонефелометрическим методом, АЦБ – с помощью иммуноферментного анализа. СОЭ определяли по методу Вестергергена.

Наибольшей диагностической чувствительностью (ДЧ) обладали АМЦВ (83%), диагностической специфичностью (ДС) – АЦЦП (87%). ДЧ совместного определения IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ достигала 87%. У РФ-негативных больных РА частота обнаружения АЦЦП составляла 34%, АМЦВ – 48%. Диагностическая эффективность определения АЦЦП (отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов теста – ОППР и ОПОР – соответственно 5,5 и 0,3; площадь под ROC-кривой – ППК 0,8) и АМЦВ (ОППР 4,4, ОПОР 0,2, ППК 0,9) превышала таковую при исследовании IgM-РФ (ОППР 3,2, ОПОР 0,4, ППК 0,8). Обнаружена слабая положительная корреляционная связь между концентрацией АЦЦП/АМЦВ в сыворотке крови и показателями клинико-лабораторной активности РА (СОЭ, СРБ, DAS28;  $r = 0,2$ ,  $p < 0,05$ ). Высокопозитивные уровни АМЦВ ассоциировались с выраженным деструктивным поражением суставов ( $p < 0,02$ ).

АЦЦП являются наиболее высокоспецифичным и клинически информативным лабораторным диагностическим маркером РА. Определение АМЦВ служит важным дополнительным серологическим тестом для диагностики РА у IgM-РФ- и/или АЦЦП-негативных пациентов и прогнозирования тяжелого деструктивного поражения суставов при данном заболевании. Совместное исследование IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ при РА обладает большей ДЧ по сравнению с отдельными АЦБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к цитруллинированным белкам; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; антитела к модифицированному цитруллинированному виментину.

Для корреспонденции:

Черкасова Мария Владимировна, науч. сотр.  
Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
E-mail: irramnlab@rambler.ru

*Cherkasova M.V., Novikov A.A., Alexndrova E.N., Karateev D.E., Popkova T.V., Luchikhina E.L., Avdeeva A.S., Nasonov E.L.*

THE CLINICAL INFORMATIVENESS OF DETECTION OF ANTIBODIES TO CITRULLINATED PROTEINS UNDER RHEUMATOID ARTHRITIS

The V.A. Nasonova research institute of rheumatology of the Russian academy of medical sciences, 115522 Moscow, Russia

*The main diagnostic laboratory markers of rheumatoid arthritis are IgM rheumatoid factor and antibodies to citrullinated proteins. The IgM rheumatoid factor is a sensitive but insufficiently specific marker of rheumatoid arthritis. The antibodies to citrullinated proteins have a higher specificity for diagnostic of rheumatoid arthritis. The antibodies to cyclic citrullinated peptide and modified citrullinated vimentin are the main representatives of family of antibodies to citrullinated proteins applying in clinical diagnostic practice.*

*The study was carried out to determine the role of antibodies to citrullinated proteins and modified citrullinated vimentin in diagnostic, evaluation of activity and severity of destructive alterations under rheumatoid arthritis.*

*The samplings of 993 patients with reliable diagnosis of rheumatoid arthritis. 179 patients with other rheumatoid diseases and 30 healthy donors were examined. The measurement of serum concentration of IgM rheumatoid factor and C-reactive protein was implemented by immune nephelometric analysis and antibodies to citrullinated proteins were analyzed by enzymeimmunoassay. The erythrocyte sedimentation rate was established using the Westergreen technique.*

*It was established that antibodies to modified citrullinated vimentin had the highest diagnostic specificity (83%), antibodies to cyclic citrullinated peptide had the highest diagnostic specificity (87%). The diagnostic specificity of joint detection of IgM rheumatoid factor, antibodies to citrullinated proteins and antibodies to modified citrullinated vimentin made up to 87%. In patients negative to rheumatoid factor the rate of detection of antibodies to citrullinated proteins made up to 34% and antibodies to modified citrullinated vimentin made up to 48%. The diagnostic effectiveness of detection of antibodies to citrullinated proteins (ratio of likelihood of positive and negative results of test was correspondingly 5.5 and 0.3; area under ROC curve 0.8) and antibodies to modified citrullinated vimentin (ratio of likelihood of positive and negative results of test was correspondingly 4.4 and 0.2; area under ROC curve 0.9) surpassed the same in analysis of IgM rheumatoid factor (ratio of likelihood of positive results - 3.2, ratio of likelihood of negative results - 0.4, area under ROC curve - 0.8). The weak positive correlation relationship was established between concentration of antibodies to cyclic citrullinated peptide/antibodies to modified citrullinated vimentin in blood serum and indicators of clinical laboratory activity of rheumatoid arthritis (ESR, CRP, DAS 28,  $r=0.2$ ,  $p<0.05$ ). The high positive levels of antibodies to modified citrullinated vimentin associated with expressed destructive affection of joints ( $p<0.02$ ).*

*The antibodies to cyclic citrullinated peptide are the most highly specific and clinically informative laboratory diagnostic marker of rheumatoid arthritis. The detection of antibodies to modified citrullinated vimentin is an important additional serological test to diagnose rheumatoid arthritis in IgM rheumatoid factor-negative and/or antibodies to cyclic citrullinated peptide-negative patients and to forecast severe destructive affection of joints under the given disease. The joint study of IgM rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide and antibodies to modified citrullinated vimentin under rheumatoid arthritis has higher diagnostic sensitivity as compared with isolated antibodies to citrullinated proteins.*

**Key words:** *rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; antibodies to citrullinated proteins; antibodies to cyclic citrullinated peptide; antibodies to modified citrullinated vimentin.*

**Введение.** Основными диагностическими лабораторными маркерами ревматоидного артрита (РА) являются ревматоидные факторы (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). РФ – аутоантитела классов IgM, IgA и IgG, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение уровня IgM-РФ, это чувствительный, но недостаточно специфичный показатель, обнаруживающийся в сыворотке при других ревматических заболеваниях (РЗ), хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе, а также в пожилом возрасте [1]. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) являются основными представителями семейства АЦБ, применяющимися в клинической лабораторной практике. В 2010 г. приняты классификационные критерии диагностики РА (ACR/EULAR), включающие необходимость определения IgM-РФ и АЦЦП в сыворотке крови [2]. Согласно данным литературы, определение содержания АЦЦП, обладающих высокой диагностической чувствительностью (ДЧ) и специфичностью (ДС), имеет важное значение для диагностики РФ-негативного варианта РА, дифференциальной диагностики РА с другими РЗ и прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов. Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых и у пациентов с ранним недифференцированным артритом [3,4]. При РА АМЦВ обладают большей или сходной ДЧ, но меньшей ДС по сравнению с АЦЦП. Полагают, что повышение уровня АМЦВ лучше ассоциируется с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА и развитием тяжелого деструктивного поражения суставов, чем АЦЦП [5, 6]. Данные о диагностической ценности АЦЦП и АМЦВ и взаимосвязи этих аутоантител с клинико-лабораторными

показателями активности заболевания, наличием системных проявлений, тяжестью деструктивного поражения суставов при РА остаются противоречивыми и нуждаются в уточнении.

Цель данного исследования – определение роли АЦЦП и АМЦВ в диагностике, оценке активности и тяжести деструктивных изменений суставов при РА.

**Материалы и методы.** Обследованы 993 пациента (женщин 754) в возрасте 51 года (42–57 лет) с достоверным диагнозом РА, длительностью заболевания 90 (30–192) мес, индексом активности DAS28 5,2 (3,6–6,0), наблюдавшихся в НИИ ревматологии РАМН в период с 2007 по 2012 г. Группу сравнения составили: 27 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), 15 с синдромом Шегрена (СШ), 25 с анкилозирующим спондилоартритом (АС), 33 с остеоартритом (ОА), 20 с overlap-синдромом, 9 с подагрическим артритом (ПА), 22 с псориатическим артритом (ПсА), 28 с недифференцированным артритом (НА) и 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Образцы сывороток крови хранились при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Концентрацию IgM-РФ и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (ФРГ). АЦБ определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов DIASTAT Anti-CCP ("Axis-Shield", Великобритания) и Anti-MCV ("Orgentec Diagnostics", ФРГ), СОЭ – методом Вестергрена. Параметры клинической информативности аутоантител оценивали путем расчета ДЧ, ДС, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста (ОППР и ОПОР). Диагностическую эффективность (ДЭ) лабораторных тестов оценивали по площади под ROC-кривой (ППК). При анализе концентраций аутоантител использовались верхние границы норм (ВГН), рекомендо-

Таблица 1

**Концентрации IgM-РФ (в МЕ/мл) и АЦБ (в ЕД/мл) у больных РА и в контрольной группе**

Диагноз	n	IgM-РФ	АЦЦП	АМЦВ
РА	993	48,7 (9,5–194,4)	97,3 (2,7–100)	222,7 (33,6–932,3)
СКВ	27	0 (0–0)	0,8 (0,5–1,9)	0,7 (0,2–27,1)
СПШ	15	164,6 (110,5–218,7)	0,7 (0,4–2,1)	2,4 (2,4–2,4)
АС	25	0 (0–0)	0,9 (0,6–1,2)	7,6 (1,7–41,4)
ОА	33	0,1 (0–0,1)	0,75 (0,5–0,9)	1,1 (0,3–3,3)
OVERLAP	20	35,7 (5,3–262,1)	1,4 (1,1–1,8)	14,9 (0,4–26,1)
ПА	9	0 (0–0)	1,2 (1,1–1,3)	0,3 (0,1–0,4)
ПсА	22	0 (0–0)	1,1 (0,9–1,5)	0,3 (0,1–1,2)
НА	28	0,05 (0–19,1)	0,5 (0,3–3,4)	1,35 (0,2–24,4)
Здоровые доноры	30	0,1 (0–0,6)	0,1 (0,1–0,6)	0,4 (0,2–11,2)
Группа сравнения в целом	209	0,0 (0,0–12,3)	0,7 (0,3–1,4)	1,0 (0,2–14,3)

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25–75-й перцентиль).

Таблица 2

**Диагностическое значение IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ при РА**

Показатель	IgM-РФ	АЦЦП	АМЦВ	IgM-РФ + АЦЦП	IgM-РФ + АЦЦП + АМЦВ
ДЧ, %	67	71	83	78	87
ДС, %	79	87	81	78	69
ОППР	3,2	5,5	4,4	3,5	2,8
ОПОР	0,4	0,3	0,2	0,3	0,2
ППК	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8

ванные фирмами-производителями тест-систем (IgM-РФ 15 МЕ/мл, АЦЦП 5 ЕД/мл, АМЦВ 20 ЕД/мл). Разделение результатов определения содержания аутоантител по уровням позитивности проводили согласно классификационным критериям диагностики РА (ACR/EULAR, 2010 г.) с выделением негативных (< ВГН), низко- и высокопозитивных (соответственно > ВГН ≤ ВГН x 3 и > ВГН x 3) результатов [1].

*Результаты и обсуждение.* Уровни IgM-РФ и АЦБ у больных РА достоверно ( $p < 0,05$ ) превышали таковые у лиц, составивших контрольную группу (табл. 1).

При сравнении клинической информативности аутоантител наилучшей ДЧ обладали АМЦВ (83%), наилучшей ДС – АЦЦП (87%). Совместное определение IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ увеличивает ДЧ до 87% (табл. 2). Согласно ППК, определение всех аутоантител показало достаточно высокую ДЭ, максимальное значение данного параметра продемонстрировало определение АМЦВ (0,9).

У пациентов с РА, серопозитивных по IgM-РФ, частота обнаружения АЦБ колебалась от 89% (АЦЦП) до 95% (АМЦВ). В группе больных с отрицательными результатами определения IgM-РФ данные антитела обнаруживались с частотой от 34% (АЦЦП) до 48% (АМЦВ) (табл. 3).

Обнаружены слабые корреляционные зависимости ( $r \leq 2$ ) между уровнями аутоантител, клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ, DAS28) и наличием системных проявлений РА (табл. 4).

У высокопозитивных по АМЦВ больных РА наблюдались рентгенологические признаки более выраженной суставной деструкции, чем у пациентов с умеренно- и низкопозитивными уровнями данных антител (табл. 5).

Определение содержания IgM-РФ присутствует в диагно-

стических критериях РА с 1987 г., а АЦБ (АЦЦП) – с 2010 г [1, 7]. Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость оценки этих показателей, выделяя АЦЦП как наиболее высокоспецифичный и информативный диагностический маркер РА (см. табл. 1). Следует отметить, что исследование всех изученных нами аутоантител (IgM-РФ, АЦЦП, АМЦВ) соответствует категориям "полезных" лабораторных тестов для диагностики РЗ согласно рекомендациям ACR (табл. 6) [8].

Результаты многочисленных исследований позволяют рассматривать РФ и АЦБ как различные системы аутоантител и соответственно выделять два клинико-лабораторных субтипа РА (АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный), различающихся по молекулярным механизмам патогенеза, тяжести течения и подходам к терапии [9, 10]. По данным ряда исследователей, уровень IgM-РФ достоверно коррелирует с активностью заболевания, а также в большей степени, чем АЦЦП, отражает активность воспаления [11]. Однако нами обнаружены лишь слабые корреляции всех изучаемых аутоантител с показателями воспалительной и клинической активности РА (табл. 6). Также необходимо учитывать существование серонегативных по РФ вариантов данного заболевания, при которых АЦЦП выявляется в 34–38% случаев [12, 13]. Таким образом, для эффективной диагностики РА недостаточно отдельной оценки уровня IgM-РФ или АЦБ. Сопоставление результатов совместного определения этих биомаркеров с клиническими показателями позволяет получить более полную диагностическую информацию. Более того, нами и рядом других авторов показано, что одновременное определение IgM-РФ и АЦЦП имеет более высокую ДЧ, чем каждый показатель в отдельности (см. табл. 2, 6) [14, 15]. По нашим данным, добавление к этим двум маркерам АМЦВ не приводит к улучшению параметров диагностической значимости. Большинство исследователей в связи с более низкой специфичностью по сравнению с АЦЦП рекомендуется рассматривать АМЦВ как дополнительный тест для верификации диагноза РА [16, 17].

Данные относительно связи между уровнями IgM-РФ и АЦБ и наличием рентгенологических структурных изменений в суставах при РА носят противоречивый характер [18,

Таблица 3

**Позитивность по АЦБ (в %) в группах в зависимости от наличия IgM-РФ при РА**

Антитела	IgM РФ+		IgM РФ-	
	АЦБ+	АЦБ-	АЦБ+	АЦБ-
АЦЦП	89	11	34	66
АМЦВ	95	5	48	52

Таблица 4

**Связь уровней IgM-РФ и АЦБ с показателями активности заболевания и наличием системных проявлений РА**

Маркер РА	СОЭ	СРБ	DAS28	Системные проявления
IgM-РФ	0,2*	0,1*	0,1	0,2*
АЦЦП	0,2*	0,1	0,2*	0,1
АМЦВ	0,2*	0,2*	0,1	0,1

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 5

## Связь уровня АМЦВ с рентгенологическими показателями суставной деструкции

Рентгенологический показатель	Уровень позитивности	
	высокопозитивные	негативные/низкопозитивные
Количество эрозий	11 (3,5–33)	6 (1–18)
Количество сужений	82 (60,5–105,5)	50 (29–82)*
Общий счет Sharp-van der Heijde	96,5 (66–120)	57 (31–88)**

Примечание. \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,02$ .

Таблица 6

## Клиническая информативность определения IgM-РФ и АЦБ при РА (по данным зарубежных авторов)

Показатель	IgM-РФ	АЦЦП	АМЦВ	IgM-РФ + АЦЦП
ДЧ, %	90	91	77	80–91
ДС, %	93	99	89	31–60
ОППР	4,9	17	3	–
ОПОР	0,4	0,2	0,3	–
ППК	0,8	0,9	0,9	–

19]. Отсюда представляются интересными согласующиеся с нашими результаты 10-летнего проспективного исследования, из которых следует, что обнаружение именно АМЦВ тесно связано с развитием тяжелого деструктивного поражения суставов [20, 21].

Несоответствие показателей диагностической точности при определении АЦБ в различных исследованиях связано с отсутствием стандартизации определения данных аутоантител. Для устранения этого недостатка классификационные критерии диагностики РА (ACR/EULAR 2010 г.) рекомендуют применять не абсолютные значения исследуемых показателей, а уровни позитивности [1]. При использовании данного подхода нами показано, что при РА частота выявления высокопозитивных результатов определения АЦБ примерно одинакова как для АЦЦП (66%), так и для АМЦВ (67%). Одновременно АМЦВ демонстрируют большее количество низкопозитивных (16%) и меньшее отрицательных значений (17%) по сравнению с АЦЦП (5 и 29% соответственно), подтверждая высокую ДЧ данного показателя.

**Заключение.** АЦЦП являются наиболее высокоспецифичным и клинически информативным лабораторным диагностическим маркером РА. Определение АМЦВ служит важным дополнительным серологическим тестом для диагностики РА у IgM-РФ- и/или АЦЦП-негативных пациентов и прогнозирования тяжелого деструктивного поражения суставов при данном заболевании. Совместное исследование IgM-РФ, АЦЦП и АМЦВ при РА обладает большей ДЧ по сравнению с исследованием отдельных АЦБ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility. *Am. J. Med.* 1991; 91: 528–34.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2569–81.
- Avouac J., Gossec L. and Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 845–51.
- Niewold T., Harrison M., Paget S. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q. J. Med.* 2007; 100: 193–201.
- Rönnelid J., Wick M.C., Lampa J., Lindblad S., Nordmark B., Klareskog L. et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater ra-

- biological progression. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 1744–9.
- Ursum J., Schaardenburg D., Nielen M. The value of antibodies to mutated citrullinated vimentin in early arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: (11), 339.
- Dejaco C., Klotz W., Larcher H., Duftner C., Schirmer M., Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8 (4): 119–5.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., McShane D.J., Fries J.F., Cooper N.S. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31 (3): 315–24.
- Kavanaugh A.F., Solomon D.H., Schur P., Reveille J.D., Sherrer Y.R.S., Robert Lahita R. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 429–33.
- Ursum J., Bos W.H., van de Stadt R.J., Dijkmans B.A., van Schaardenburg D. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11. Available at <http://arthritis-research.com/content/11/3/R75>.
- Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinate antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11: 125. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2787266/>.
- Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009; 373: 659–72.
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. *Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний.* М.: ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН; 2012. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. *Current standards of laboratory diagnosis of rheumatic diseases*. Moscow: FSBI "RIR named after V.A. Nasonova" RAMN; 2012. (in Russian)]
- Taylor P., Gartemann J., Hsieh J., Creeden J. A Systematic Review of Serum Biomarkers Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Rheumatoid Factor as Tests for Rheumatoid Arthritis. *Autoimmune Diseases.* *Autoimmune Dis.* 2011; 2011. Available at <http://www.hindawi.com/journals/ad/2011/815038/>.
- Quinn M.A., Gough A.K., Green M.J., Devlin J., Hensor E.M., Greenstein A. et al. "Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome". *Rheumatology.* 2006; 45 (4): 478–80.
- Dubucquoi S., Solau-Gervais E., Lefranc D., Marguerie L., Sibilia J., Goetz J. et al. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 415–9.
- Liu X., Jia R., Zhao J., Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2009; 36 (6): 1136–42.
- Snir O., Widhe M., von Spee C. Autoantibody profiles toward specific citrullinated antigens in serum and synovial fluid of RA patients. *Proceedings of the ACR Annual Scientific Meeting.* 2007; abstract no. 1437.
- van der Linden M.P., van der Woude D., Ioan-Facsinay A., Levarht E.W., Stoeken-Rijsbergen G., Huizinga T.W. et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 2232–41.
- Lee D.M., Phillips R., Hagan E.M., Chibnik L.B., Costenbader K.H., Schur P.H. Quantifying anti-cyclic citrullinated peptide titres: clinical utility and association with tobacco exposure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (2): 201–8.
- Luime J.J., Colin E.M., Hazes J.M., Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 337–44.
- Mathsson L., Mullazehi M., Wick M.C., Sjöberg O., van Vollenhoven R., Klareskog L. et al. Antibodies Against Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis Higher Sensitivity and Extended Prognostic Value Concerning Future Radiographic Progression as Compared With Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (1): 36–45.

Поступила 10.12.13

Received 10.12.13