Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Ананьева Л.П.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Большинство системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний (САРЗ) протекают стадийно. Важнейшая характеристика САРЗ — патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител (аутоАТ), которые реагируют с разными пептидами и клеточными компонентами и рассматриваются как биологические маркеры ревматических заболеваний. К основным серологическим маркерам САРЗ относят антинуклеарные антитела, ревматоидные факторы, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антифосфолипидные антитела и антинеитрофильные цитоплазматические антитела. Положительные тесты на эти аутоАТ входят в число классификационных критериев САРЗ, а также применяются для оценки активности и тяжести заболеваний, идентификации отдельных клинико-лабораторных подтипов, предсказания развития и прогрессирования органной патологии, эффективности терапии и др., кроме того, они служат предикторами возникновения САРЗ на доклинической стадии. Доказано, что иммунопатологические нарушения, связанные с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и инициацией системного аутоиммунитета и воспаления, развиваются в среднем за 5 лет до появления первых клинических симптомов. Поэтому выявление серологических маркеров САРЗ в предклинической фазе, т. е. при отсутствии развернутых клинических проявлений, делает возможным применение превентивных стратегий у лиц с высоким риском развития этих заболеваний.

В статье на примере ревматоидного артрита, системной красной волчанки и системной склеродермии анализируется клиническое значение обнаружения аутоАТ на доклинической или ранней стадии САРЗ, когда иммунопатологические нарушения еще не достигли выраженного и/или необратимого характера.

Ключевые слова: системные ревматические заболевания; предклиническая стадия; биомаркеры; аутоантитела.

Контакты: Лидия Петровна Ананьева; lpna@yandex.ru

Для ссылки: Ананьева Л.П. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Современная ревматология. 2019;13(1):5–10.

The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases

Ananyeva L.P.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The majority of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases (SARDs — systemic autoimmune rheumatic diseases) have several stages. The most important characteristic of SARDs is pathological activation of B cells and overproduction of organ-specific autoantibodies (auto-Abs), which react with different peptides and cell components and are regarded as biological markers of rheumatic diseases. The main serological markers of SARDs include antinuclear antibodies, rheumatoid factors, anticyclic citrullinated peptide antibodies, antiphospholipid antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies. Positive tests for these auto-Abs are among the classification criteria for SARDs and are used to evaluate the activity and severity of the diseases, to identify some clinical laboratory subtypes, to predict the development and progression of organ pathology, therapy effectiveness, etc. Moreover, they may serve as predictors of SARD development at a preclinical stage. It has been proved that immunopathological disturbances associated with the loss of immune tolerance to self-antigens and with the initiation of systemic autoimmunity and inflammation develop 5 years on average before the appearance of the first clinical symptoms. Thus, detection of serological markers for SARDs at a preclinical stage, i.e. in the absence of extensive clinical manifestations, makes it possible to use preventive strategies in people at high risk for these diseases.

Using rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis as an example, the paper analyzes the clinical significance of detection of auto-Abs at preclinical or early clinical stages of SARDs when immunopathological disorders have not yet become severe and/or irreversible.

Keywords: systemic rheumatic diseases; preclinical stage; biomarkers; autoantibodies.

Contact: Lidia Petrovna Ananyeva; lpna@yandex.ru

For reference: Ananyeva L.P. The role of autoantibodies in the early diagnosis of systemic immunoinflammatory rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):5–10.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10

ЛЕКЦИИ

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — группа болезней, при которых нарушается равновесие между распознаванием патогенов, защитой от них и предупреждением агрессии против аутоантигенов. В результате такого дисбаланса развивается иммунный ответ против многих аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопroteины, белки плазмы и др.), что приводит к возникновению системного воспаления, тканевому повреждению и нарушению функций поврежденных органов и тканей. Группа САРЗ включает в себя ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шёгрена, системные васкулиты и др. [1].

Этиология САРЗ неизвестна. На основании эпидемиологических данных и исследований в рамках полногеномного поиска ассоциаций (GWAs) можно заключить, что САРЗ возникают под действием многих факторов — генетической предрасположенности, гендерной принадлежности, воздействий окружающей среды, активации иммуно- и неиммуопосредованных механизмов поддержания гомеостаза [2]. Как прогрессирующие мультисистемные заболевания САРЗ отличаются полиморфизмом проявлений, вариантов течения и исходов. Патогенетические процессы при САРЗ могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний, значительному ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни. При общности факторов риска и нарушений регуляторных механизмов аутоиммунитета клинические симптомы САРЗ имеют значительные различия при развернутой картине болезни [3]. Но на ранних стадиях, когда клинические проявления неспецифичны и сходны для разных заболеваний (общие симптомы воспаления, артралгии и артрит, серозит, миозит, лимфаденопатия, кожная сыпь, трофические расстройства и др.), нозологическая диагностика нередко существенно затруднена. В течение первого года наблюдения примерно у половины больных возникают трудности с установлением правильного диагноза [4]. В то же время прогноз любых заболеваний в значительной степени (иногда критически) зависит от своевременной диагностики. Ранний диагноз САРЗ важен для использования эффективной стратегии ведения пациентов, которая потенциально может изменить течение болезни и улучшить прогноз. Это положение подтверждено при многих ревматических заболеваниях.

В ранних работах, посвященных изучению прогноза такого тяжелого заболевания, как СКВ, было убедительно показано, что промедление с назначением адекватной терапии ассоциируется с ухудшением прогноза [5–7]. Более того, уменьшение времени между началом болезни и установлением диагноза оказалось одним из основных факторов, связанных с увеличением выживаемости [8] и улучшением качества жизни [9]. Современные данные подтверждают, что если диагноз СКВ установлен раньше, то улучшается исход и снижается общая стоимость лечения [10].

Аналогичная ситуация наблюдается и при ССД, характеризующейся самой высокой среди САРЗ смертностью, связанной с основным заболеванием. Показано, что при более раннем выявлении поражения внутренних органов и своевременном назначении глюкокортикоидов (ГК) и иммуносупрессантов возможно улучшение качества жизни, а также снижение тяжести течения ССД и смертности боль-

ных [11]. Начальные этапы болезни потенциально обратимы и наиболее перспективны для достижения максимального результата при проведении современной терапии.

Хороший эффект внедренных в практику в конце XX в. новых препаратов позволил рекомендовать их применение на ранних стадиях РА [12]. Было доказано, что, в отличие от отсроченной терапии, раннее назначение болезнью-модифицирующих препаратов у недавно заболевших пациентов давало достоверно лучший результат в отношении наступления ремиссии, предупреждения рентгенологического прогрессирования, сохранения функционального состояния и трудоспособности. Очевидно, что ранняя стадия РА — это критический период для начала использования высокоэффективных стратегий лечения РА [13].

Таким образом, очевидно, что ранняя диагностика САРЗ дает реальную возможность улучшить прогноз и исходы, а также уменьшить их социальное бремя.

В последние годы достигнуты большие успехи в расшифровке ключевых патогенетических механизмов и идентификации молекулярных и клеточных биологических маркеров САРЗ. Важнейшая характеристика САРЗ — патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител (аутоАТ). К основным серологическим маркерам САРЗ относятся антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидные факторы (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антифосфолипидные антитела (АФЛ) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). Положительные тесты на эти аутоАТ входят в число диагностических и классификационных критериев САРЗ, а также применяются для оценки активности и тяжести заболеваний, идентификации отдельных клинико-лабораторных подтипов САРЗ, предсказания развития и прогрессирования органной патологии, эффективности терапии и др., а также служат предикторами возникновения данных заболеваний на доклинической стадии [14].

Взросший интерес к изучению ранних и предклинических стадий САРЗ связан с реальной перспективой модулирования патогенетического процесса и предупреждения их развития. Большинство ревматических заболеваний протекает стадийно, и начальные стадии сопровождаются дисрегуляцией иммунной системы, нарушением иммунологической толерантности и последующим формированием патологических реакций к собственным тканям (аутоантигенам) задолго до появления клинической картины. Наиболее полно изучены доклинические стадии РА, для которого предложено выделять шесть фаз развития (см. таблицу) [15].

Фазы А, В и С — предклинические фазы риска, а фазы D и E — симптоматические, предшествующие развитию классифицируемого РА. Получены убедительные доказательства существования предклинического (бессимптомного) статуса системного аутоиммунитета, связанного с РА. У значительной части больных РА ассоциируется с аутоАТ к Fc-фрагменту IgG (РФ), а также к посттрансляционно модифицированным белкам/пептидам. К последним относят аутоАТ к АЦЦП, антитела к карбонилированным — (ACarPAs) и ацетилованным (AAPAs) белкам [16, 17]. Ретроспективные наблюдения показали, что у некоторых пациентов до возникновения симптомов воспалительного артрита длительно может выявляться серопозитивность по РФ и АЦЦП, т. е. они находятся в фазе С развития РА [18, 19]. Недавно это

ЛЕКЦИИ

Фазы развития РА (в модификации по [15])

Фаза	Дефиниция
A	Генетические факторы риска РА (связанные с полиморфизмом генов, регулирующих иммунный ответ)
B	Факторы риска окружающей среды (курение, загрязнение воздуха)
C	Системный аутоиммунитет, ассоциированный с РА (аутоАТ)
D	Симптомы без клинически выраженного артрита (артралгии, утренняя скованность)
E	Неклассифицируемый артрит (синовит)
F	Классифицируемый РА (эрозивный деструктивный артрит)

подтверждено и для AСarPAs [20]. Полагают, что эти аутоАТ появляются в среднем за 3–5 лет до первых суставных симптомов [21]. Таким образом, АТ к ряду пептидов могут служить биомаркерами у пациентов с предклинической фазой РА, т. е. у уже заболевших, но не имеющих клинических проявлений. Высокий уровень АЦЦП (≥ 3 верхних границ нормы) может быть более полезным для диагностики РА, а высокий уровень АЦЦП + позитивность по РФ (в плане чувствительности и специфичности) – для дифференцирования раннего РА от других САРЗ по сравнению с монопозитивностью или двойной позитивностью по этим показателям, но с низким уровнем позитивности по АЦЦП [22].

По данным проспективных исследований, при САРЗ иммунопатологические нарушения, связанные с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и инициацией системного аутоиммунитета и воспаления, развиваются в среднем за 5 лет до появления первых клинических симптомов и характеризуются, помимо образования аутоАТ, снижением функциональной активности Т-регуляторных клеток, повышением уровня острофазовых белков и целого спектра про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста [23–26]. Прогрессирование заболевания и переход его в следующую фазу характеризуется дальнейшей потерей иммунологической толерантности и ускорением аутоиммунного процесса, что связано с расширением эпитопов, распознаваемых аутоАТ и сопровождается значительным увеличением концентрации, авидности, репертуара и патогенного потенциала аутоАТ, в частности АЦЦП и АНА [26, 27]. Расширение спектра аутоАТ в доклинической стадии предшествует ранней клинической манифестации заболевания. Так, при СКВ в доклинический период выявляются преимущественно АНА, антитела к Ro/La, АФЛ, а непосредственно перед появлением симптомов возрастает частота обнаружения АТ к двуспиральной ДНК (а-дсДНК), антигену Смита (а-Sm) и aРНП70 [28]. Доказано, что АНА, выявленные наиболее чувствительным методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) на клетках Нер², встречаются при САРЗ в большом числе случаев¹. Существует ряд доказательств, позволяющих рассматривать АНА как биологические маркеры САРЗ. Эти аутоАТ реагируют с разными клеточными компонентами, в первую очередь с ядерными (нуклеарными) белками, участвующими в процессах транскрипции, сплайсинге и клеточном делении. Каждое из САРЗ отличается особым

профилем аутоантигенов и, соответственно, аутоАТ. Благодаря чувствительности метода НИФ с его помощью можно выявить пул большинства АНА, циркулирующих в крови. В то же время специфичность метода низкая, поэтому для обнаружения специфических для заболевания аутоАТ используют дополнительные серологические исследования.

При СКВ повышение уровня АНА – важный признак иммунопатологических нарушений, который находят практически у всех больных при первом обращении к врачу. Известно, что

при СКВ частота выявления АНА составляет 98–99%, а других иммунологических нарушений – 78–85%. Поэтому позитивность по АНФ (метод НИФ) входит в классификационные критерии заболевания наряду с позитивностью по а-дсДНК, а-Sm и антикардиолипиновыми аутоАТ [29]. А-дсДНК – серологический маркер СКВ, исходно присутствующий у большинства пациентов (до 80%) и являющийся самым частым СКВ-специфическим классификационным критерием. Неспецифический, но важный серологический признак СКВ – гипокомплементемия, которая встречается при этом заболевании чаще, чем при других САРЗ (примерно в 50% случаев). Для сравнения: при ССД частота гипокомплементемии составляет 4–6%. Комбинация повышенного уровня а-дсДНК со сниженным уровнем комплемента может быть более специфичной для диагностики, чем каждый признак в отдельности. Как и при других САРЗ, при СКВ присутствие АНА и специфических аутоАТ предшествует появлению клинических симптомов [28, 30]. Это означает теоретическую возможность применения превентивных стратегий, в частности лечения в предклинической фазе, у лиц с высоким риском развития СКВ. Так, в ретроспективном исследовании было показано, что назначение лечения гидроксихлорохином до установления диагноза СКВ приводило к увеличению времени между появлением первых клинических симптомов и развернутой картины болезни [31].

Выяснено, что СКВ можно диагностировать раньше, чем это происходит в реальной практике. Известно, что за 5 лет до установления диагноза СКВ пациенты (n=1739) обращались к врачам общей практики в 2 раза чаще, чем лица контрольной группы (n=6956). В этот период у них уже присутствовали некоторые клинические проявления заболевания. Эти данные свидетельствуют о потенциальной возможности более ранней диагностики и сокращения «диагностического запаздывания» [32]. Объективные трудности ранней диагностики связаны с тем, что начальные симптомы СКВ в большинстве случаев неспецифичны и могут встречаться при других заболеваниях. Так, S. Ozbek и соавт. [33] показали, что среди первых проявлений СКВ наиболее частыми были артралгии (60%), а характерная «бабочка» наблюдалась только у 12% пациентов, но интервал между ее появлением и установлением диагноза был меньше, чем у больных с артралгиями. Среднее время между возникновением первого симптома СКВ и диагностикой болезни составляло 21,8±30,3 мес. В другом исследовании было отме-

¹При тестировании АНА методом НИФ их традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ).

ЛЕКЦИИ

чено, что до диагноза СКВ 47% больных устанавливали другие диагнозы: РА, синдром хронической усталости и др. [34]. В практическом отношении важно, чтобы ревматологи и врачи общей практики проявляли настороженность в отношении пациентов с риском развития САРЗ [32]. В связи с этим крайне желательно проведение своевременного тестирования на АНФ у пациентов с ревматическими проявлениями.

В связи с неспецифичностью самых ранних симптомов СКВ продолжается поиск факторов риска ее развития, в первую очередь у лиц, позитивных по АНФ. Заметим, что АНА встречаются и у здоровых людей: частота их выявления с помощью метода НИФ составляет около 25% [35]. Для интерпретации результатов метода большое значение имеет титр АНА. Значительное повышение (позитивность) титров аутоАТ встречается редко, всего у 2,5% здоровых людей [35]. У большинства из них не находят аутоиммунных заболеваний, а риск их развития в будущем низкий [36, 37]. Об этом свидетельствует также низкая частота СКВ в общей популяции, которая не превышает 0,1% [38]. Это дает основание полагать, что наличие антиядерных аутоАТ у бессимптомных лиц не требует повторного тестирования и/или динамического наблюдения ревматолога, если нет других рисков развития заболевания. В настоящее время предпринимаются попытки создать модель прогнозирования риска развития СКВ, которая нуждается в дальнейшей оценке на практике [32].

В отличие от СКВ, предклиническая диагностика ССД оказалась возможной и эффективной у пациентов с феноменом Рейно, который, как известно, встречается при ССД у 90–95% больных. Синдром Рейно часто наблюдается и при других САРЗ, том числе как первый симптом болезни. В основу предклинической диагностики ССД было положено сочетание первых клинических признаков и выявление характерных аутоАТ. У больных ССД частота обнаружения в крови повышенных титров АНФ составляет 87–95%. Специфические для ССД аутоАТ имеют «эксклюзивный» набор мишеней — узкий спектр растворимых ядерных белковых аутоантигенов, которые локализованы в ядрышках, хроматине и нуклеоплазме. Диагностическая специфичность этих аутоАТ по сравнению со здоровыми лицами и больными с другими САРЗ высока (90–99%). Известно, что из всех специфических аутоАТ (их более 10) примерно 85% приходится на антитела к центромерам (АЦА), антитела к топоизомеразе I (АТА) и антинуклеолярные антитела к рибонуклеопротеазе III (АРНКП-III) [39]. Важно, что специфические для ССД аутоАТ появляются уже на самых ранних ее стадиях — еще до развернутой клинической картины (в частности, при «изолированном» синдроме Рейно), поэтому их определение имеет диагностическое значение на всех этапах болезни, включая самый ранний (доклинический). Специальные исследования показали, что наличие АНФ и специфических склеродермических аутоАТ (АЦА, АРНКП-III и Th/To) является независимым предиктором развития ССД у лиц с фено-

меном Рейно [40]. У пациентов с феноменом Рейно, имеющих одновременно ССД-специфические аутоАТ и микроангиопатию (выявленную при капилляроскопическом исследовании), вероятность развития ССД повышена в 60 раз. При длительном наблюдении почти у 80% таких пациентов развивалась ССД. Напротив, отсутствие этих параметров практически исключает диагноз ССД у лиц с феноменом Рейно.

Предположить раннюю стадию ССД у лиц с феноменом Рейно следует также при появлении отека кистей, даже если отечность незначительна и возникает непостоянно, но сопровождается затруднением сжатия кисти и более выражена по утрам [41].

На основании этих данных был предложен алгоритм диагностики очень ранней (предклинической) стадии ССД [42], когда набор симптомов неспецифичен и оценка по классификационным критериям ССД [43] не позволяет подтвердить диагноз (см. рисунок).

Согласно этому алгоритму, подозрение на раннюю ССД должно возникнуть у врача любой специальности, если при осмотре (или в анамнезе) у больного имеется феномен Рейно, особенно в сочетании с отечностью кистей. Выявление этих предикторов *на первой ступени диагностики* служит основанием для направления пациента на консультацию к ревматологу, хорошо знающему клинику системного склероза. Ревматолог решает вопрос о назначении обследования *на второй ступени диагностики*, включающей капилляроскопию (выявляющую расширенные капилляры, уменьшение числа капилляров и другие типичные признаки склеродермической микроангиопатии) и определение диагностического уровня АТА (Scl-70), АЦА и/или АРНКП-III. При обнаружении как минимум одного из этих предикторов ССД пациенту с синдромом Рейно и/или отечностью кистей устанавливают диагноз очень раннего прогрессирующего системного склероза, и он подлежит обязательному наблюдению у ревматолога. Такому больному ревматолог назначает дополнительные исследования: компьютерную томографию

Алгоритм ранней диагностики ССД у лиц с феноменом Рейно [42]

ЛЕКЦИИ

органов грудной клетки (для исключения интерстициального поражения легких), функциональные легочные тесты (для выявления рестриктивных нарушений), определение диффузионной способности легких (для изучения легочной функции), манометрию пищевода (для оценки тонуса нижнего сфинктера пищевода и рефлюкса) или рентгенографию пищевода (для обнаружения гипотонии пищевода), электрокардиографию и эхокардиографию (для уточнения кардиальной патологии, в том числе легочной гипертензии). Выявление характерных поражений внутренних органов означает, что пациент находится уже не в предклинической, а в более продвинутой стадии болезни и диагноз ССД может стать вполне определенным. В этих случаях решается вопрос о соответствующей терапии согласно существующим рекомендациям [44]. При отсутствии клинических проявлений ССД осуществляются наблюдение пациентов с синдромом Рейно и ежегодное обследование для оценки возможного прогрессирования заболевания.

Продукция одного типа специфических для ССД аутоАТ является индивидуальной для каждого пациента, и у одного больного очень редко находят два и более типа аутоАТ, характерных для ССД [45]. Каждое из известных аутоАТ в отдельности обнаруживается у небольшого числа больных с определенной клинической картиной, характером течения ССД, прогнозом и имеет определенные генетические ассоциации. Например, при позитивности по АТА чаще имеются диффузная форма болезни, острое начало и быстро прогрессирующее течение, раннее вовлечение внутренних органов с частым интерстициальным поражением легких. Напротив, при повышенном уровне АЦА отмечаются лимитированное поражение кожи, относительно благоприятное хроническое течение, но более частое развитие легочной артериальной гипертензии. У больных с АРНКП-III повышен риск возникновения острого склеродермического криза, но редко наблюдается выраженное поражение паренхимы легких.

Таким образом, профиль аутоАТ при ССД имеет четкие фенотипические ассоциации, т. е. «склеродермические»

аутоАТ относятся к серологическим маркерам определенных клинических симптомокомплексов. Хорошо изучена ассоциация между типом аутоАТ, характером органических осложнений и выживаемостью. АутоАТ являются более строгими предикторами выраженности и исхода висцеритов, чем распространенность и тяжесть кадиального признака болезни — поражения кожи. При изучении исходов ССД было показано, что летальность от всех причин за 15 лет различалась у больных с разными типами аутоАТ. Так, у носителей АТА она составила 57%, АЦА — 78%, анти-UIRNP — 78% и АРНКП-III — 93% [46]. К настоящему времени накоплены убедительные доказательства того, что специфические для ССД аутоАТ относятся к предикторам ее течения и исхода. Эти четкие ассоциации позволяют рассматривать данные аутоАТ как биологические маркеры ССД и делают их определение незаменимым не только для ранней диагностики, но и для своевременной оценки течения и прогноза болезни.

При общем сходстве основных патогенетических механизмов системные аутоиммунные заболевания имеют яркие «индивидуальные» черты. В результате иммунопатологических нарушений и системного воспаления при каждом САРЗ появляются специфические медиаторы или ряд медиаторов, которые связаны с характерными клиническими проявлениями, а также с активностью и прогрессированием болезни. АутоАТ, циркулирующие при САРЗ, представляют собой только один вид биомаркеров, однако имеют важное значение для ранней диагностики — их выявление и правильная интерпретация позволяют не только оценить риск развития болезни у бессимптомных пациентов, но и установить правильный диагноз. Обнаружение аутоАТ на доклинической или ранней стадии САРЗ, когда иммунопатологические нарушения еще не достигли грубого или необратимого характера, может быть одним из существенных аргументов при выборе правильной тактики ведения больного, направленной на подавление прогрессирующего деструктивного поражения органов и тканей и достижение ремиссии [26, 47].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГОЭТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GOETAR-Media; 2008. P. 290–331.]
2. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894):819–31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X.
3. Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3.
4. Alarcon GS, Williams GV, Singer JZ, et al. Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1991 Sep;18(9):1332–9.
5. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, et al. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 1994 Nov;21(11):2046–51.
6. Faurischou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1563–9.
7. Ciruelo E, De la Cruz J, Lopez I, Gomez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec; 39(12):2028–34.
8. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):700–6.
9. Doria A, Rinaldi S, Ermani M, et al. Health related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological, and psychological determinants. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1580–6. Epub 2004 Sep 14.
10. Faurischou M, Dreyer L, Kamper AL, et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jun;62(6): 873–80. doi: 10.1002/acr.20116.
11. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis in associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010 Feb;103(2):109–15. doi: 10.1093/qjmed/hcp174. Epub 2009 Dec 4.
12. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34–45. Epub 2006 Jan 5.
13. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):34–45. Epub 2006 Jan 5.
14. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических забо-

ЛЕКЦИИ

- леваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324–38.
- [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Current approaches to the laboratory diagnosis of rheumatic diseases: role of molecular and cellular biomarkers. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):324–38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
15. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, 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 May;71(5):638–41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200990. Epub 2012 Mar 2.
16. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 18; 108(42):17372–7. doi: 10.1073/pnas.1114465108. Epub 2011 Oct 10.
17. Juarez M, Bang H, Hammar F, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1099–107. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206785. Epub 2015 Jul 9.
18. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2741–9.
19. Nielsen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):380–6.
20. Gan RW, Trouw LA, Shi J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present prior to rheumatoid arthritis and are associated with its future diagnosis. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):572–9. doi: 10.3899/jrheum.140767. Epub 2015 Jan 15.
21. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May;36(2):213–41. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.001.
22. Giacomelli R, Afeltrab A, Alunnoc A. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan;18(1):93–106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003. Epub 2018 Nov 5.
23. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19. doi: 10.1056/NEJMr1004965.
24. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*. 2007 Jun; 56(6):1736–44.
25. Jonsson R, Theander E, Sjostrom B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1854–5. doi: 10.1001/jama.2013.278448.
26. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Apr;10(4):212–28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6. Epub 2014 Feb 11.
27. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):555–63. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.017. Epub 2015 Feb 3.
28. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003 Oct 16;349(16):1526–33.
29. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86. doi: 10.1002/art.34473.
30. Heinen LD, McClain MT, Merrill J, et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2344–51.
31. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):401–9.
32. Rees F, Doherty M, Lanyon P, et al. Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jun;69(6):833–841. doi: 10.1002/acr.23021. Epub 2017 May 8.
33. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Med Okayama*. 2003 Aug;57(4):187–90.
34. Morgan C, Bland AR, Maker C, et al. Individuals living with lupus: findings from the LUPUS UK Members Survey 2014. *Lupus*. 2018;27(4):681–7.
35. Wandstrat A, Carr-Johnson F, Branch V, et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006 Nov;27(3):153–60. Epub 2006 Oct 17.
36. Pisetsky DS, Lipsky PE. The Role of ANA Determinations in Classification Criteria for SLE. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar 26. doi: 10.1002/acr.23559. [Epub ahead of print].
37. Li QZ, Karp DR, Quan J, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 2;13(2):R38. doi: 10.1186/ar3271.
38. Chakravarty E, Bush T, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2092–4.
39. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010 Jan;37(1):42–53. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x.
40. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3902–12. doi: 10.1002/art.24038.
41. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec; 73(12):2087–93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203716. Epub 2013 Aug 12.
42. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):476–81. doi: 10.1136/ard.2010.136929. Epub 2010 Nov 15.
43. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
44. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327–1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909. Epub 2016 Nov 9.
45. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86–99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(1):86–99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
46. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Feb;6(2):112–6. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238.
47. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther*. 2015 Aug 3;17:181. doi: 10.1186/s13075-015-0707-1.

Поступила 20.02.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.