

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

С.В. ЛАПИН, А.Л. МАСЛЯНСКИЙ

Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, ГОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Росздрава»

**Резюме.** Основными серологическими маркерами ревматоидного артрита (РА) являются два основных семейства аутоантител: ревматоидный фактор (РФ) и антицитруллиновые антитела (АЦА). В статье обсуждается диагностическое использование основных разновидностей АЦА при раннем РА. Дано сравнение диагностической ценности антител к циклическому цитруллиновому пептиду и антител к модифицированному цитруллинированному виментину. В качестве резервных маркеров обсуждаются также антиядерные антитела и их разновидности, антитела к RA33. Представлен комплексный алгоритм диагностики РА с помощью серологических маркеров.

Перспективной областью лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний является определение биомаркеров. Нами показано, что выявление матриксной металлопротеиназы-3 в сыворотке крови указывает на протекание локальных воспалительных процессов в хрящевой ткани при РА, что дает возможность оценить риск развития деструкций при этом заболевании.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, иммунологическая диагностика, аутоантитела, ревматоидный фактор, антицитруллиновые антитела, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, антитела к RA33, антиядерный фактор, биомаркеры, матриксная металлопротеиназа-3.

## LABORATORY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: NEW PERSPECTIVES

S.V. LAPIN, A.L. MASLYANSKY

Laboratory of autoimmune diseases diagnosis, Scientific methodic center for molecular medicine "Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Federal Agency for Health Care and Social Development"

**Summary.** Main serological markers of rheumatoid arthritis belong to two main groups of antibodies — rheumatoid factor and anticitrulline antibodies. The article discusses the diagnostic significance and use of main types of anticitrulline antibodies in early rheumatoid arthritis. Comparison between diagnostic informativity of antibodies to cyclic citrulline peptide and to modified citrullinated vimentine is made. Antinuclear antibodies are known to be the second line (reserve) markers; their subtypes, including RA33 antibodies, are discussed. Complex algorithm of rheumatoid arthritis diagnosis with the use of serological markers is given.

Biological markers are known to be the perspective direction of laboratory diagnosis of autoimmune diseases. Serum level of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) was shown to reflect the local inflammatory process in the cartilage in patients with rheumatoid arthritis, so risk of bony destruction in these patients can be evaluated.

**Key words:** rheumatoid arthritis, immunological diagnosis, autoantibodies, rheumatoid factor, anticitrulline antibodies, antibodies to cyclic citrulline peptide, antibodies to RA33, antinuclear factor, biomarkers, metalloproteinase-3 (MMP-3).

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой наиболее частое воспалительное заболевание суставов, которое в большинстве случаев ведет к необратимой инвалидизации заболевших. Среди европейцев его встречаемость достигает более 1% всей популяции. Это заболевание характеризуется неумолимым прогрессирующим течением, хотя периоды ярких клинических проявлений чередуются с периодами относительного улучшения. Последствиями РА является деградация суставного хряща с последующей эрозией кости, приводящая к значительному разрушению сустава и потере его функции. Хотя диагноз РА устанавливается, прежде всего, на основании клинических данных, иммунологические тесты включены в качестве одного из семи пунк-

тов клинических критериев РА Американского колледжа ревматологов 1987 года.

Развитие деструкций и инвалидизация больных зависят от своевременности и адекватности применяемых базисных препаратов, спектр которых варьирует от моноклональных антител к воспалительным цитокинам (ремикеид) до сульфазалазина и солей золота. Все препараты для патогенетической терапии РА обладают рядом тяжелых побочных эффектов, в связи с чем могут быть назначены только при установленном диагнозе.

В то же время ранняя диагностика РА представляет значительную проблему. Еще до развития характерных костных изменений при РА развивается острый синовит, который многие авторы выделяют как своеобразную

клинико-патогенетическую стадию заболевания. Эту стадию болезни с длительностью активного синовита не более 1 года, до развития морфологических проявлений заболевания называют «ранним РА» [6]. Клиническая картина раннего РА также очень полиморфна, так, по нашим данным, у больных ранним РА она характеризовалась наличием олигоартрита крупных суставов (38% пациентов), симметричным артритом мелких суставов стоп (12% больных), симметричным артритом мелких суставов кистей (25% обследованных), утренней скованностью более 30 мин (30% пациентов) [7].

Именно на этапе раннего РА иммунологическая диагностика имеет наибольшую ценность, поскольку указывает на природу воспалительных изменений. При РА серодиагностика используется уже более 60 лет. В качестве специфических серологических маркеров при РА рассматриваются два основных семейства аутоантител — ревматоидный фактор (РФ) и антицитруллиновые антитела (АЦА). Высокая встречаемость при РА антинуклеарных антител и их разновидности, антител к RA33, позволяет использовать их в качестве резервных параметров активности заболевания. И, наконец, новой областью лабораторной диагностики, которая уже нашла свое применение при РА, стало выявление биомаркеров, характеризующих воспалительный процесс при этом заболевании.

### Ревматоидный фактор

Ревматоидный фактор (РФ) представляет собой семейство аутоантител, направленных против Fc фрагмента молекулы иммуноглобулина IgG. Чаще всего выявляется РФ класса IgM. Благодаря своей высокой встречаемости в норме и при ряде ревматических заболеваний РФ относят к наиболее часто встречающимся аутоантителам.

В состав этого семейства входят РФ, представленные основными классами иммуноглобулинов — IgG, IgM и IgA. Существующие стандарты сыворотки учитывают только РФ класса IgM, таким образом, в международных единицах (МЕ/мл) может быть получен ответ только по РФ класса IgM. Определение других классов иммуноглобулинов имеет вспомогательное значение и может использоваться при прогнозировании течения РА. Рекомендуемая ВОЗ норма составляет до 25 МЕ/мл, в то время как обнаружение значительных концентраций (> 40 МЕ/мл) характерно для серопозитивного РА с большим риском деструктивного артрита.

При классическом ревматоидном артрите можно обнаружить РФ у 70–80% больных, что позволяет классифицировать РА на серопозитивную и серонегативную формы. Очевидно, что серонегативный ревматоидный артрит протекает мягче и реже приводит к тяжелым формам деструкции суставов. Однако такое деление не абсолютно, так как нередко случаи сероконверсии из серонегативной в серопозитивную форму. При эффективном лечении титры РФ могут снижаться ниже детек-

тируемых. С практической точки зрения, выявление РФ позволяет выделить форму серонегативных спондилоартропатий, к которым относят болезнь Бехтерева и реактивные артриты, при которых РФ отсутствует.

Необходимо отметить, что специфичность выявления РФ при РА невысока и в лабораторной практике составляет 60–70%. Это означает, что каждый 3–4 положительный тест обнаруживается у больного без РА. Так, частота выявления концентраций РФ, превышающих 20 МЕ/мл, у здоровых людей среднего возраста составляет около 3% и увеличивается до 10–15% у пожилых старше 65 лет. Отмечаются диагностические концентрации РФ при системных заболеваниях соединительной ткани, инфекционных и гемато-онкологических заболеваниях. При синдроме Шегрена ревматоидный фактор выявляется у 90–95% больных, что делает его важным лабораторным маркером этого заболевания. РФ отмечается у подавляющего большинства больных с эссенциальной смешанной криоглобулинемией, обычно обусловленной инфекцией, вирусом гепатита С.

На этапе раннего РА РФ обнаруживается приблизительно у 30–40% больных, что значительно снижает его диагностическое значение в начале заболевания. У больных РА возможна сероконверсия как в одну, так и в другую сторону в зависимости от активности и длительности заболевания, а также от проводимого лечения. Сероконверсия из серопозитивной в серонегативную группу встречается редко и обычно сопутствует полной клинической ремиссии заболевания. Однако надо подчеркнуть, что значение повторных определений содержания РФ для контроля за течением заболевания имеет несравненно меньшее значение, чем мониторинг острофазового ответа. Снижение титра РФ в плазме крови при успешной терапии может отчасти объясняться цитостатическим эффектом применяемых препаратов.

### Антитела к цитруллинированным антигенам

Антицитруллиновые антитела (АЦА) направлены против антигенных эпитопов, содержащих аминокислоту цитруллин, которые возникают в белках синовиальной оболочки под действием воспалительных ферментов нейтрофилов, прежде всего пептидил-аргининдеаминазы. Семейство АЦА насчитывает 5 разновидностей, причем в последнее время оно пополняется новыми представителями. Среди АЦА исторически выделяют «антифилагриновые антитела», к которым относят антиперинуклеарный фактор и антикератиновые антитела, — методы основаны на реакции непрямого иммунофлюоресценции (ИРИФ). Основной антигенной мишенью антифилагриновых антител является белок эпителиоцитов филаггрин, который подвергается цитруллинированию в физиологических условиях.

Первым описанным аутоантителом, относящимся к этому семейству, был антиперинуклеарный фактор (АПФ). При РА впервые АПФ был описан голландскими исследователями Nienhuis и Mandema (1964). Эта

разновидность аутоантител получила свое название за счет способности к связыванию с кератогиалиновыми гранулами в цитоплазме клеток эпителия щеки человека, расположенными вокруг ядра — перинуклеарно.

Другим представителем семейства АЦА являются антикератиновые антитела (АКА), описанные В.Ж. Young в 1979 году. Они также выявляются с помощью непрямой иммунофлюоресценции и реагируют с роговым слоем многослойного плоского ороговевающего эпителия средней трети пищевода крысы. При использовании пищевода крысы в реакции непрямой иммунофлюоресценции выявляется линейный тип окрашивания ороговевающих слоев эпителия.

Непопулярность этих тестов в практических лабораториях обусловлена их низкой чувствительностью, а также использованием реакции непрямой иммунофлюоресценции, доступной в ограниченном числе практических лабораторий. Встречаемость АКА в сыворотке крови больных РА, по данным разных авторов, составляет около 45% при серопозитивной и 30% — при серонегативной форме, при специфичности, близкой к 90% [8].

Другими представителями АЦА, которые к данному моменту имеют исторический интерес, являются антитела к очищенному филаггину и Sa-антигену (виментину) из ткани плаценты. Тесты с использованием животного или человеческого филаггина и виментина не прижились в клинической практике, так как содержание цитруллина в очищенных препаратах белков значительно варьирует.

В образовании АЦА, по всей видимости, лежит единый иммунопатогенез. В качестве аутоантигена АЦА выступают цитруллиновые белки синовиальной оболочки, образование которых особенно характерно для воспалительно-измененной синовиальной оболочки при РА. В качестве основного индуктора АЦА рассматривают альфа- и бета-цепи дезаминированного фибрина, которые в большом количестве накапливаются в воспаленной синовиальной оболочке и ко-локализуются с отложениями цитруллинированных белков.

Недостатки ранних тестов для определения антител к цитруллиновым антигенам несколько ограничили их использование в клинической практике и заставили искать более совершенные методы.

### Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП)

Исследования молекулярных мишеней АЦА привели к выявлению линейных иммунодоминантных пептидов филаггина, содержащих цитруллин. За счет замены серина на цистеин был создан модельный цитруллинированный пептид, содержащий цистеиновый мостик, или циклический цитруллинированный пептид (cyclic citrullinated peptide — ССР), более точно отражающий конформационную структуру нативного белка, что увеличило сродство АЦА к этому антигену и позволило использовать этот «неоантиген» для выявления АЦА.

Этот случай стал одним из первых примеров разработки диагностических антигенов для серодиагностики. В действительности, циклический цитруллиновый пептид в организме больного РА отсутствует, однако аутоантитела из сыворотки больного связываются с ним *in vitro*. Вторая генерация тест-систем была создана в 2003 году с использованием случайных пептидных библиотек, которые облегчили отбор цитруллинированного антигена с улучшенными свойствами.

Иммуноферментные тест-системы второго поколения стали золотым стандартом выявления АЦА в клинических лабораториях. Особенностью всех тест-систем для выявления АЦЦП является то, что патент на аминокислотную последовательность принадлежит голландской фирме Euro-Diagnostica, и антиген доступен коммерчески. Это в значительной мере стандартизирует выявление АЦЦП во всем мире. Действительно, результаты международных программ внешнего контроля качества, а также исследования, посвященные сопоставлению тест-систем АЦЦП разных производителей, указывают на высокую сходимость клинико-диагностических параметров. До настоящего времени основным методом определения АЦЦП являлся планшетный ИФА, однако постепенно появляются реактивы для иммунохимических анализаторов.

Метод второй генерации для выявления АЦЦП практически не уступает по чувствительности РФ и позволяет обнаружить антитела у 70–75% пациентов РА. Таким образом, по чувствительности этот метод сопоставим с выявлением РФ, однако он значительно превосходит последний благодаря специфичности, составляющей около 95%. Специфичность АЦЦП крайне высока, так как при других воспалительных артропатиях и ревматических заболеваниях АЦЦП встречается не чаще чем в 2–3% случаев. Среднее содержание у здоровых доноров крови — в 10 раз меньше, чем рекомендуемая производителем граница нормы в 5 U/ml.

Большим преимуществом АЦА является их появление до клинических проявлений заболевания. Популяционные исследования, посвященные времени появления аутоантител АЦЦП в ходе РА, показали, что АЦЦП могут быть обнаружены задолго до развития клинических симптомов заболевания. Этот феномен был впервые отмечен для АКА, и позже подтвержден для АЦЦП. Встречаемость АЦА за 1 год до начала заболевания составляет 40% и достигает 70% перед началом РА. Таким образом, уже на этапе раннего РА исследование АЦЦП позволяет уточнить диагноз артрита.

Важно подчеркнуть, что АЦЦП не только обнаруживаются на ранних стадиях РА, но и отмечаются у больных РА с быстрым рентгенологическим прогрессированием. Результаты метанализа литературных данных показывают, что антитела к ССР позволяют предсказать развитие деструкций приблизительно у 80% пациентов с РА и в сочетании с РФ представляют важный инструмент для раннего распознавания больных РА с неблаго-

приятным прогнозом заболевания уже на этапе установления диагноза [4].

#### Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

Основным конкурентом АЦЦП в лабораторной диагностике РА является другой представитель семейства АЦА — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), или *anti-MCV*. Тесты основаны на рекомбинантном белке виментине — одном из промежуточных цитофиламентов клетки. Цитруллинирование виментина *in vitro* приводит к появлению большого количества иммунодоминантных эпитопов, число которых, теоретически, обеспечивает лучшее связывание аутоантител и большую чувствительность тест-системы.

Тест-системы для выявления АМЦВ появились на рынке в 2004 году, и производителем была заявлена чувствительность в 85%, что несколько превосходит чувствительность выявления АЦЦП при сопоставимо высокой специфичности обследования. Однако последующие исследования различных групп ревматических больных с использованием АМЦВ обнаружили, что эти антитела встречаются у 15–25% больных с системными заболеваниями, отмечаются у 5–10% больных псориатическим артритом, могут встречаться у 20% пожилых лиц без признаков РА. Таким образом, реальная специфичность при исследовании смешанных популяций для АМЦВ составляет не более 85–90%. Проблему с низкой специфичностью можно отчасти решить при увеличении границы нормы тест-системы до 25–30 U/ml, при заявленной производителем норме в 20 U/ml. При таком изменении специфичность обследования возрастает до 90–92%, однако чувствительность снижается до 60–70%.

Таким образом, по основным клинико-лабораторным параметрам анти-MCV близки АЦЦП, однако менее специфичны и чаще встречаются при других формах артрита.

#### Антинуклеарные антитела и антитела к RA-33 антигену

При РА диагностические титры отмечаются у 20–45% больных, причем встречаемость аутоантител несколько нарастает по мере увеличения длительности заболевания. При использовании стандартного теста для обнаружения антинуклеарного фактора (АНФ) на перевиваемой клеточной линии HEp-2 при РА выявляются умеренные титры (1/160–1/640) с мелкогранулярным или гомогенным типами свечения ядра. Клинического значения выявление антинуклеарных антител при РА не несет, титры не коррелируют с активностью и экстраартикулярными проявлениями заболевания [5].

Антитела к антигену Ro/SS-A 52 кДа преобладают при выявлении АНФ на фоне РА. Другой разновидностью антинуклеарных антител являются антитела к RA-33, который представлен белками гетерогенных

ядерных рибонуклеопротеинов (hnRNP). Данные белки входят в состав сплайсосом наряду с антигенами других антинуклеарных антител, в частности Sm-антигена и рибонуклеопротеина (RNP).

Антитела к RA-33 встречаются при РА в 30–50% случаев, кроме того, они отмечаются при СКВ и СЗСТ с частотой около 50%. При других ревматических заболеваниях антитела к RA-33 практически не выявляются. Они присутствуют в сыворотке крови приблизительно у 40% больных с серонегативным РА вне зависимости от других серологических маркеров. Существует ряд литературных данных, что у больных с RA-33 заболевание течет менее агрессивно и характеризуется лучшим прогнозом, что позволяет использовать эти антитела в прогнозировании исхода РА.

#### Практическая серодиагностика РА

Дешевизна и доступность определения РФ по-прежнему делают его первым серологическим тестом в обследовании пациентов с заболеваниями суставов. Выявление РФ в клинических лабораториях основано на использовании методов латекс-агглютинации и турбидиметрии. Хотя турбидиметрия представляет более чувствительный метод, однако ее сравнительно высокая чувствительность снижает специфичность обследования. Считаем целесообразным использовать в качестве скрининга латексный метод определения РФ, что значительно удешевляет обследование больных. При этом чувствительность латексного теста должна составлять не более 20–25 МЕ/мл. Таким параметром обладают, например, хорошо зарекомендовавшие себя на практике латексные РФ тесты немецкой фирмы HUMAN. Положительные результаты латексных тестов необходимо подтверждать количественными методами определения РФ — турбидиметрическими или ИФА.

Отсутствие РФ при первом обследовании не исключает диагноза серонегативного РА. Однократное определение РФ на ранней стадии РА, принесшее отрицательный результат, недостаточно для того, чтобы исключить ранний РА. Если диагноз РА подозревается или даже клинически подтвержден при отрицательном результате теста по определению РФ, требуется повторное определение его титра через 12 месяцев для определения серопозитивной формы этого заболевания. Этот срок приблизительно соответствует времени обновления пула плазматических клеток, способных синтезировать аутоантитела. Если же будет получен положительный результат, то нет реальных предпосылок повторять определение РФ с течением времени.

В диагностике раннего РА необходимо всегда дополнять выявление РФ определением АЦА. Для оценки вклада различных аутоантител в диагностику раннего РА нами было проведено исследование по выявлению аутоантител в группах серопозитивного и серонегативного РА, а также в группе контроля. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Ауто-антитело	Фирма-производитель	Метод	РФ+ РА ранний	РФ- РА ранний	Ревматические заболевания*	Здоровые доноры (n = 10)	Чувствительность	Специфичность	Фактор риска**
АКА	EUROIMMUN	нРИФ	11 (68%)	4 (25%)	3/58 (5%)	0 (0%)	46%	95%	9
АЦЦП	EUROIMMUN	ИФА	15 (94%)	6 (37%)	4/82 (5%)	0 (0%)	65%	95%	13
АМЦВ	Orgentec	ИФА	15 (94%)	10 (62%)	7/58 (12%)	1 (10%)	78%	88%	6,5
РА33	HUMAN / IMTEC	ИФА	11 (68%)	9 (56%)	10/54 (18%)***	0 (0%)	62%	82%	3,4 (6,8)
АНФ(Нер2)	EUROIMMUN	нРИФ	8 (50%)	5 (31%)	24/82 (29%)	1 (10%)	40%	71%	1,3

Примечание (сокращения – смотри текст):

\* – группа сравнения состояла из 4 больных анкилозирующим спондилитом, 12 – псориатическим артритом; 8 – деструктивным остеоартрозом, 8 – реактивным артритом, 8 – подагрой, 8 – красной волчанкой;

\*\* – фактор риска = чувствительность/1 – специфичность, отражает вероятность болезни при выявлении аутоантител;

\*\*\* – из 8 больных СКВ РА33 обнаружен у 5 (62%).

При сравнении клинико-диагностического значения аутоантител особое внимание имеет такой интегральный параметр, как *фактор риска*. Он определяет вероятность заболевания при положительном результате обследования и, в значительной мере, зависит от специфичности определяемых аутоантител. Благодаря высокой специфичности наилучшими параметрами для ранней диагностики обладают АЦЦП, так как их выявление повышает вероятность заболевания в 13 раз (см. табл. 1). В то же время для скрининга РА также могут быть рекомендованы АМЦВ, обладающие высокой чувствительностью, однако этот тест необходимо подтверждать выявлением АЦЦП.

На отечественном рынке лабораторной продукции представлены тест-системы для выявления АЦЦП ряда производителей, однако в отношении цены и удобства может быть рекомендован ИФА-тест фирмы EUROIMMUN. Он отличается пятикратной калибровкой, использованием в качестве субстрата тетраметилбензида, что позволяет использовать стандартные фильтры фотометра, и характеризуется хорошей воспроизводимостью.

Хотя данные о применении РА33 в прогнозировании мягкого течения РА требуют дальнейшего подтверждения, по нашему мнению, антитела к РА33 могут быть использованы для диагностики серонегативного РА. Полученные нами данные указывают на то, что совместное использование антител РА33 и АМЦВ при серонегативном РА позволяют добиться чувствительности 81%.

Для оценки прогноза мы используем выявление АКА. Ряд исследований, проведенных в нашей лаборатории, указывает на то, что АКА предсказывают развитие деструктивного процесса в суставах, и пациенты с высокими титрами АКА требуют более активной иммуносупрессивной терапии [1]. Среди других методов оценки прогноза РА можно упомянуть выявление РФ

класса IgA методом иммуноферментного анализа. Надо отметить, что большое время полужизни сывороточного иммуноглобулина, а также постоянство иммунных ответов не позволяют использовать серологические маркеры для мониторинга течения заболевания.

#### Биомаркеры и перспективы лабораторной диагностики заболеваний суставов

Несмотря на все возможности современной серологической диагностики РА, которая может обеспечить 90% раннего диагноза при 95% специфичности, мониторинг активности заболевания остается одной из нерешенных проблем. Для оценки активности РА обычно используется определение показателей острофазового ответа, таких как С-реактивный белок, СОЭ, а также альфа- и гамма-глобулины. Эти лабораторные параметры отражают системное воспаление, но не оценивают местное воспаление, за счет которого возникают деструкции у части больных РА с низким уровнем системного воспаления.

Одним из подходов к решению вопроса о выраженности локального воспаления является использование биомаркеров. Биомаркером называют вещество, обычно белковой природы, синтез которого индуцируется при воздействии на ткань. В отличие от других лабораторных показателей биомаркеры характеризуются большим диапазоном концентраций, что делает удобным их применение в диагностике воспалительных, ишемических, онкологических и других патологических процессов.

В качестве такого маркера при РА может выступать матриксная металлопротеиназа-3 (ММР-3). Воспалительная реакция синовиальной ткани при РА характеризуется выраженной перестройкой соединительнотканного матрикса хряща и кости под действием металлопротеиназ, которые синтезируются в воспалительном синовии под действием медиаторов воспалительных клеток, прежде всего нейтрофилов. При РА

значительные количества ММР-3 можно обнаружить в периферической крови, что может представлять собой неинвазивный метод оценки процессов деструкции суставов.

Для исследования нами были отобраны больные РА с хорошим эффектом и с плохим эффектом на одной дозе метотрексата (>15 мг/неделю). Группу сравнения составили другие воспалительные заболевания суставов, включая анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, деструктивный остеоартроз. Также было обследовано 16 клинически здоровых доноров крови.

Мы обнаружили, что концентрация ММР-3 более 30 нг/мл была обнаружена у 40% больных РА (13/32), только у 6% (3/45) группы сравнения, и не была отмечена у здоровых доноров. У больных с повышенным уровнем ММР-3 число припухших суставов было  $17 \pm 7$  против  $10 \pm 4$  при ММР-3 < 30 нг/мл ( $p < 0,01$ ), также достоверно выше СОЭ и СРБ. Обнаруженная взаимосвязь между сывороточной концентрацией ММР3 и воспалительной реакцией указывает на то, что ММР3 можно рассматривать в качестве биомаркера разрушения суставов при РА.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать внедрение в клиническую практику сочетания серологических и иммунологических биомаркеров тканевой активности для улучшения ранней диагностики и мониторинг терапии у больных РА и другими аутоиммунными заболеваниями.

#### Литература

1. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Иливанова Е.П., Тотолян А.А., Мазуров В.И. Анतिकератиновые антитела являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита // Медицинская иммунология, 2003. — Т. 5. — № 5–6. — С. 599–608.
2. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Иливанова Е.П., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) при раннем ревматоидном артрите // Медицинская иммунология, 2004. — Т. 6. — № 1–2. — С. 57–66.
3. Лапин С.В., Тотолян А.А. Значение антифилаггриновых антител в серологической диагностике ревматоидного артрита // Клини. лаб. диаг., 2004. — № 11. — С. 3–11.
4. Лапин С.В., Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Сравнительные характеристики специфических аутоантител при ревматоидном артрите // Тер. архив, 2005. — Т. 77. — № 12. — С. 53–59.
5. Созина А.В., Лапин С.В., Тотолян А.А. Подходы к иммунологической диагностике диффузных болезней соединительной ткани // Медицинская иммунология, 2006. — Т. 8. — № 2–3. — С. 233.
6. Беяева И.Б., Лапин С.В., Созина А.В., Мазуров В.И., Тотолян А.А. Антитела к цитруллин-содержащим антигенам в диагностике и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита // Медицинская иммунология, 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 77–84.
7. Соколова В.В., Лапин С.В., Москалев А.В., Мазуров В.И. Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите // Медицинская иммунология, 2007. — Т. 9. — № 6. — С. 601–610.
8. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматологических заболеваний // Человек, 2006. — СПб. — 128 с.