



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2068

УДК 616.72–002.77–074:577.27:543.544

EDN: BJEEZR



Д.А. Семченко¹, К.С. Смирнова², Л.А. Низамова³,
П.Е. Назаренко⁴, Е.В. Мартыанова⁵, А.С. Гребенюк⁶,
А.Х. Исмамов⁷, М.С. Соловова⁴, Н.Г. Кудрявцева⁸,
В.Е. Игнатенко⁹, К.С. Романенко¹⁰, Е.С. Корнева²

¹— Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

²— Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³— Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁴— Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁵— Чувашский государственный медицинский университет, Чебоксары, Россия

⁶— Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

⁷— Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

⁸— Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁹— Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

¹⁰— Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОАНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

D.A. Semchenko¹, K.S. Smirnova², L.A. Nizamova³,
P.E. Nazarenko⁴, E.V. Martyanova⁵, A.S. Grebenyuk⁶,
A.Kh. Ismatov⁷, M.S. Solovova⁴, N.G. Kudryavtseva⁸,
V.E. Ignatenko⁹, K.S. Romanenko¹⁰, E.S. Korneva²

¹— Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

²— N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³— Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁴— Samara State Medical University, Samara, Russia

⁵— Chuvash State Medical University, Cheboksary, Russia

⁶— Tver State Medical University, Tver, Russia

⁷— N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

⁸— Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁹— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

¹⁰— I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Modern Immunoassay Methods for The Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarkers

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным заболеванием с высокой инвалидизирующей способностью, ранняя диагностика которого имеет ключевое значение для своевременного назначения базисных противоревматических препаратов и улучшения прогноза. В последние десятилетия особое внимание уделяется серологическим биомаркерам, среди которых ведущую роль играют ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), включая анти-CCP (англ. anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и анти-MCV (англ. anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, антитела к мутантному цитруллинированному виментину). Эти маркеры позволяют не только подтвердить диагноз, но и прогнозировать риск агрессивного

течения и эрозивных изменений суставов. Современные методы иммуноанализа существенно расширили диагностические возможности. Наряду с традиционными подходами (латекс-агглютинация, иммуноферментный анализ (ИФА), турбидиметрия) активно внедряются инновационные технологии: электрохимическая импедансная спектроскопия, спектроскопия комбинационного рассеяния с усилением поверхности (SERS), фотоэлектрические сенсоры и микрожидкостные платформы. Особое значение имеют мультиплексные иммуноанализы, обеспечивающие одновременное выявление нескольких биомаркеров в одном образце, что повышает точность диагностики, облегчает стратификацию пациентов и способствует реализации принципов персонализированной медицины. Несмотря на очевидные преимущества, мультиплексные методы сталкиваются с рядом ограничений: необходимостью использования высокоспецифичных антител, риском перекрёстной реактивности, отсутствием унифицированных эталонных стандартов для АЦБ, а также сложностями в обеспечении контроля качества. Дальнейшее развитие технологий связано с стандартизацией анализов, внедрением международных контрольных материалов и оптимизацией диагностических порогов. Таким образом, интеграция современных методов иммуноанализа и мультиплексных платформ в клиническую практику открывает новые возможности для ранней диагностики и прогнозирования РА, что в конечном итоге может снизить частоту инвалидизации и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, серологические биомаркеры, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, анти-CCP, анти-MCV, иммуноанализ, мультиплексные технологии, ранняя диагностика, персонализированная медицина

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 14.09.2025 г.

Одобрена рецензентом 28.10.2025 г.

Принята к публикации 28.11.2025 г.

Для цитирования: Семченко Д.А., Смирнова К.С., Низамова Л.А. и др. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОАНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. Архив внутренней медицины. 2026; 16(4): 245-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2068. EDN: BJEEZR

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease with a high potential for disability, where early diagnosis is crucial for timely initiation of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and for improving long-term outcomes. In recent decades, particular attention has been paid to serological biomarkers, among which rheumatoid factor (RF) and anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), including anti-CCP and anti-MCV, play a leading role. These markers not only confirm the diagnosis but also help predict the risk of aggressive disease course and joint erosions. Modern immunoassay methods have significantly expanded diagnostic opportunities. Along with traditional approaches such as latex agglutination, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and turbidimetry, innovative technologies are actively being implemented, including electrochemical impedance spectroscopy (EIS), surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS), photoelectrochemical biosensors, and microfluidic platforms. Multiplex immunoassays are of particular importance, as they allow the simultaneous detection of multiple biomarkers in a single sample, thereby increasing diagnostic accuracy, facilitating patient stratification, and promoting the principles of personalized medicine. Despite their advantages, multiplex methods face several limitations: the need for highly specific antibody pairs, the risk of cross-reactivity, the lack of standardized reference materials for ACPA, and challenges in quality control. Future development of these technologies depends on assay standardization, implementation of international reference standards, and optimization of diagnostic thresholds. In conclusion, the integration of modern immunoassay techniques and multiplex platforms into clinical practice provides new opportunities for early diagnosis and prognosis of RA, ultimately reducing disability rates and improving patients' quality of life.

Key words: rheumatoid arthritis, serological biomarkers, rheumatoid factor, anti-citrullinated protein antibodies, anti-CCP, anti-MCV, immunoassay, multiplex technologies, early diagnosis, personalized medicine

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.09.2025

Reviewer approved 28.10.2025

Accepted for publication on 28.11.2025

For citation: Semchenko D.A., Smirnova K.S., Nizamova L.A. et al. Modern Immunoassay Methods for The Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarkers. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(4): 245-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2068. EDN: BJEEZR

АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам анти-CCP — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, анти-MCV — антитела к мутантному цитруллинированному виментину, БПРП — базисные противоревматические препараты, РФ — ревматоидный фактор, РА — ревматоидный артрит, PAD4 — пептидиларгинин деиминаза 4-го типа, LFIA — иммунохроматографический анализ (lateral flow immunoassay), ELISA — иммуноферментный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay), ECL — электрохемилюминесценция (electrochemiluminescence), EIS — электрохимическая импедансная спектроскопия (electrochemical impedance spectroscopy), SERS — поверхностно-усиленная комбинационная (рамановская) спектроскопия (surface-enhanced Raman spectroscopy), ПОС — диагностика в месте оказания медицинской помощи (point-of-care), ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO), CDC — Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, США), NIBSC — Национальный институт биологических стандартов и контроля (National Institute for Biological Standards and Control, Великобритания), EULAR — Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology), МРТ — магнитно-резонансная томография (magnetic resonance imaging, MRI)

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов с их последующей деструкцией, а также разнообразными внесуставными проявлениями и ассоциированными осложнениями различной степени выраженности [1]. Болезнь может возникать в любом возрасте, однако чаще встречается у женщин; её распространённость варьирует в зависимости от региона и, как правило, выше в индустриально развитых странах [2]. Несмотря на значительные достижения фундаментальной науки, этиология РА окончательно не установлена. Считается, что в основе патогенеза лежит взаимодействие генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и особенностей микробиома [1, 3].

За последние два десятилетия стратегия ведения пациентов с РА существенно изменилась благодаря внедрению новых лекарственных средств и углублению представлений о механизмах развития заболевания [4]. В настоящее время основным принципом лечения является максимально раннее выявление РА и незамедлительное назначение базисных противоревматических препаратов (БПРП). Доказано, что своевременное начало терапии позволяет предотвратить выраженные структурные повреждения суставов у 90 % пациентов и существенно улучшить прогноз [5]. В то же время ранняя диагностика остаётся сложной задачей, поскольку клинические проявления на дебютной стадии часто неспецифичны. Визуализационные методы (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) применяются для уточнения диагноза, однако их эффективность ограничена, и они целесообразны преимущественно у пациентов с выраженной клинической симптоматикой [6].

Особое значение в ранней диагностике приобретают серологические маркеры. Наибольшую ценность представляют ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). Эти аутоантитела могут выявляться за несколько лет до манифестации клинической картины, что делает их важными не только для диагностики, но и для прогноза течения заболевания, оценки вероятности развития эрозивного артрита и ответа на терапию [7,8]. В связи с этим РФ и АЦБ включены в классификационные критерии Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR), разработанные в 2010 году [9], а также отражены в Клинических рекомендациях Минздрава России «Ревматоидный артрит» (утв. Минздравом РФ, 2021), где их определение рекомендуется в качестве обязательных лабораторных критериев диагностики и мониторинга заболевания [10].

Современные подходы в лабораторной диагностике РА связаны с внедрением мультиплексных методов иммуноанализа, позволяющих одновременно выявлять несколько биомаркеров. Это создаёт предпосылки для более точной стратификации пациентов, оптимизации выбора терапии и реализации персонализированных стратегий ведения заболевания [11].

Настоящая статья направлена на анализ клинической и прогностической значимости РФ и АЦБ при РА, оценку современных методов их выявления, а также обсуждение возможностей мультиплексных технологий, способных повысить эффективность ранней диагностики и улучшить прогноз для пациентов.

Биомаркеры для ранней диагностики ревматоидного артрита

Ревматоидный фактор

Ревматоидный фактор стал первым аутоантителом, обнаруженным у пациентов с РА; он распознаёт антигенные детерминанты в Fc-фрагменте иммуноглобулина G (IgG) [12]. Впервые РФ описал Эрик Волер в 1940 году как фактор, обладающий гемагглютинирующей активностью в сыворотках пациентов с РА [13]. В 1949 году Х.М. Роуз подтвердил это наблюдение и разработал совместно с Волером тест, основанный на агглютинации сенсibilизированных эритроцитов овец, получивший название реакция Волера–Роуза [14].

В последующие десятилетия определение РФ стало неотъемлемой частью классификационных критериев РА (1956, 1958 и 1987 годы). Изначально антитела выявляли ручными методами, но с развитием лабораторной диагностики были внедрены автоматизированные подходы, включая турбидиметрию и иммуноферментный анализ (ELISA), что позволило повысить как чувствительность, так и специфичность тестов. Современные методы обеспечивают количественную оценку различных изотипов РФ — IgM, IgA и IgG [15].

Систематический анализ Motta и соавт. показал, что РФ IgA обладает наибольшей специфичностью, но меньшей чувствительностью по сравнению с РФ IgM, тогда как РФ IgG имеет ограниченную диагностическую ценность [16]. В исследовании Sieghart и соавт., где параллельно оценивались РФ, антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ) и RA33, именно РФ IgM продемонстрировал наибольшую чувствительность среди девяти протестированных изотипов антител [17]. В то же время у пациентов с недифференцированной воспалительной артралгией комбинированное определение различных изотипов РФ не показало преимущества по сравнению с изолированным исследованием РФ IgM, а в ряде случаев даже увеличивало риск ложноположительных результатов [18]. В связи с этим именно РФ IgM остаётся наиболее востребованным маркером в рутинной клинической практике.

По данным метаанализов, специфичность РФ при РА составляет около 85 %, а чувствительность варьирует в пределах 60–90 % [19]. Высокие титры РФ ассоциированы с более тяжёлым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом, особенно на ранних стадиях [8].

Интерес представляют и взаимодействия между РФ и АЦБ. Показано, что наличие РФ IgM усиливает способность иммунных комплексов, содержащих АЦБ, активировать макрофаги, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов и тем самым уско-

ряя прогрессирование заболевания [20,21]. Более того, одновременное присутствие РФ и АЦБ в сыворотке ассоциировано с более выраженным системным воспалением и сокращением доклинического периода РА [22].

Антитела к цитруллинированным белкам

Антитела к цитруллинированным белкам представляют собой обширную группу аутоантител, направленных против цитруллинированных эпитопов природных белков или синтетических пептидов. Эти антитела выявляются как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА и отличаются высокой специфичностью и чувствительностью, что делает их важнейшими серологическими маркерами для раннего выявления и прогнозирования заболевания [23].

В условиях хронического воспаления ферменты семейства пептидиларгининдезимираз (PAD) катализируют превращение остатков аргинина в цитруллин, формируя новые антигенные детерминанты. Среди мишеней АЦБ описаны фибронектин, виментин, кератин, α -енолаза, коллаген II типа и гистоны, экспрессируемые в различных тканях организма [24]. Цитруллинированные белки способны включаться в структуры главного комплекса гистосовместимости (МНС), активировать Т-лимфоциты и стимулировать В-клетки к выработке дополнительных аутоантител. Эти процессы усиливают воспаление, костную резорбцию и болевой синдром при РА [25].

Хотя ревматоидный фактор был первым серологическим маркером, использованным в диагностике РА, АЦБ продемонстрировали значительно более высокую специфичность и сопоставимую, а в ряде случаев и превосходящую чувствительность. Это делает их ценным инструментом для раннего выявления болезни, прогнозирования её течения и своевременного начала таргетной терапии, что в конечном счёте позволяет замедлить прогрессирование заболевания и снизить риск инвалидизации [26].

Антитела к цитруллинированному нитевидному белку

Первыми специфическими для РА аутоантителами из группы АЦБ были описаны анти-перинуклеарный фактор (APF) и антикератиновые антитела (АКА). В 1964 году Nienhuis и соавт. сообщили о наличии в сыворотке пациентов с РА антител к перинуклеарному фактору, обладавших высокой специфичностью [27]. Несколько позже, в 1979 году, Young и соавт. идентифицировали АКА, которые также демонстрировали тесную связь с РА [28]. Первоначально предполагалось, что мишенью этих антител является кератин, однако в 1995 году Sebbag и соавт. установили, что как для APF, так и для АКА антигенами служат цитруллинированные промежуточные филаментные белки клеток эпидермиса. Это позволило ввести обобщающий термин «антитела к цитруллинированному нитевидному белку» [29].

APF выявляется в ревматоидных узелках и синовиальной жидкости и нередко сочетается с наличием РФ.

Этот маркер может использоваться для дифференциальной диагностики РА и других воспалительных артропатий, его специфичность оценивается примерно в 94,3 % [30]. АКА, в свою очередь, способны определяться ещё до манифестации клинической картины РА. Более того, показана их сильная ассоциация с эрозивными изменениями костной ткани, что делает их значимыми прогностическими маркерами [31]. По данным метаанализа, специфичность АКА достигает 94 %, однако чувствительность остаётся относительно низкой (около 46 %) [32].

Таким образом, несмотря на высокую специфичность, ограниченная чувствительность APF и АКА снижает их ценность в повседневной клинической практике. Тем не менее эти антитела сыграли ключевую роль в формировании представлений о патогенезе и серологической диагностике РА, став предшественниками более современных маркеров — анти-ССР и других тестов на АЦБ.

В 2000 году Schellekens и соавт. впервые предложили использовать синтетический циклический пептид, содержащий остаток цитруллина, в качестве антигенного субстрата для выявления антител к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ССР) методом иммуоферментного анализа. Было показано, что данный тест обладает высокой специфичностью (до 96 %) в отношении РА и представляет значительную ценность для ранней диагностики заболевания [33]. В ряде исследований подтверждено, что анти-ССР превосходит РФ по специфичности и диагностической точности, особенно при обследовании пациентов с ранними недифференцированными артралгиями, а также при прогнозировании более агрессивного течения артропатии [34].

В настоящее время доступны тесты второго (анти-ССР2) и третьего поколения (анти-ССР3), основанные на использовании синтетических смесей циклических цитруллинированных пептидов. Эти тесты обеспечивают существенно более высокую чувствительность при сохранении высокой специфичности по сравнению с тестом первого поколения [35]. Согласно данным проспективных исследований, анти-ССР3 играет важную роль в прогнозировании развития воспалительного артрита у лиц с высоким риском, уже имеющих положительный результат по анти-ССР2 [36]. Vos и соавт. показали, что результаты тестов анти-ССР2 и анти-ССР3 в целом сопоставимы; при этом риск развития РА был значительно выше у пациентов с положительными результатами обоих тестов [37].

Следует отметить, что у части пациентов с РА серологические маркеры — как РФ, так и АЦБ — остаются отрицательными. При этом такие пациенты не только не защищены от тяжёлого течения болезни, но и имеют повышенные риски инвалидизации и преждевременной смертности, что подчёркивает необходимость поиска более чувствительных биомаркеров для серонегативных форм РА [38].

В последние годы был разработан тест, позволяющий выявлять как IgG-, так и IgA-изотипы анти-ССР (анти-ССР3.1). Предполагалось, что этот вариант анализа может обладать более высокой чувствительностью

по сравнению со стандартными тестами анти-ССР3, определяющими преимущественно IgG-антитела [39]. Однако дальнейшие работы показали, что после коррекции пороговых значений для сохранения высокой специфичности различия в диагностической точности между анти-ССР3.1 и анти-ССР3 нивелируются [40]. Таким образом, включение IgA-изоформ в тест-системы не продемонстрировало значимого улучшения диагностической ценности анти-ССР [41].

Виментин относится к классу промежуточных филаментов цитоскелета, локализованных в цитоплазме различных клеток, включая макрофаги. При активации воспалительного процесса повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} приводит к активации ферментов пептидиларгининдезиминаз, которые катализируют цитруллинирование виментина. Модифицированный белок приобретает новые антигенные свойства, что способствует активации иммунного ответа, поддержанию хронического воспаления, гиперплазии синовиальной оболочки и разрушению суставных структур у пациентов с РА [42].

Антитела к мутантному цитруллинированному виментину (анти-MCV) рассматриваются как перспективный маркер из группы АЦБ. По данным клинических исследований, чувствительность анти-MCV составляет около 77 %, а специфичность достигает 89 % [43,44]. Диагностическая ценность этого теста сопоставима с анти-ССР и РФ, однако существует ряд особенностей. Анти-MCV чаще ассоциированы с более агрессивным течением РА и выраженными изменениями периферических суставов. Более того, комбинированное определение анти-MCV, анти-ССР и РФ повышает вероятность выявления заболевания у пациентов,

которые оказываются серонегативными при стандартном тестировании на анти-ССР и РФ [45, 46].

Таким образом, анти-MCV расширяют возможности лабораторной диагностики РА, особенно в сложных диагностических случаях, и могут использоваться как дополнительный прогностический маркер для стратификации риска агрессивного течения болезни.

Помимо широко изученных маркеров, у пациентов с РА могут выявляться и другие антитела против цитруллинированных аутоантигенов. К ним относят аутоантитела к фибриногену, α -енолазе и коллагену II типа. Эти антитела также могут определяться на ранних стадиях заболевания и характеризуются высокой специфичностью в отношении РА [47].

Их образование связывают как с генетической предрасположенностью, так и с воздействием факторов внешней среды, однако механизмы участия данных антител в патогенезе РА, равно как и их клиническое значение, остаются недостаточно изученными. В настоящее время отсутствует убедительное подтверждение их самостоятельной диагностической или прогностической ценности. Для оценки их роли в стратификации риска и возможного применения в комплексной диагностике РА необходимы дальнейшие исследования.

Комбинированный анализ ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам

Диагноз РА основывается на совокупности критериев, включающих характер поражения суставов, серологические биомаркеры, показатели острой фазы воспаления и длительность симптомов [9]. Среди

Таблица 1. Сравнительная характеристика ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированным белкам (АЦБ)

Параметр	Ревматоидный фактор (РФ)	Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ)
Чувствительность	60–90 % [19, 50]	65–85 % [23, 26]
Специфичность	≈ 85 % [19, 50]	90–98 % [23, 26]
Время появления	Чаще в дебюте клинических симптомов [19]	Могут выявляться за годы до манифестации РА [23, 26]
Прогностическая ценность	Ассоциирован с тяжёлым течением, внесуставными проявлениями [8, 50]	Прогнозирует эрозивный артрит, быстрое прогрессирование [23, 26]
Ограничения	Выявляется при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, а также у здоровых лиц [50]	Не выявляется у части пациентов (серонегативные формы РА) [26]

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам; РА — ревматоидный артрит

Table 1. Comparative Characteristics of Rheumatoid Factor (RF) and Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA)

Parameter	Rheumatoid Factor (RF)	Anti-Citrullinated Protein Antibodies (ACPA)
Sensitivity	60–90 % [19, 50]	65–85 % [23, 26]
Specificity	≈85 % [19, 50]	90–98 % [23, 26]
Time of appearance	Usually at the onset of clinical symptoms [19]	May be detected years before RA manifestation [23, 26]
Prognostic value	Associated with severe disease course and extra-articular manifestations [8, 50]	Predicts erosive arthritis and rapid disease progression [23, 26]
Limitations	Detected in other autoimmune and infectious diseases, as well as in healthy individuals [50]	Absent in some patients (seronegative RA forms) [26]

Note. RF — rheumatoid factor; ACPA — anti-citrullinated protein antibodies; RA — rheumatoid arthritis

серологических маркеров особое значение имеют РФ и АЦБ, которые могут предсказывать развитие заболевания у лиц с высоким риском его манифестации. Однако результаты тестирования на РФ и АЦБ могут различаться в зависимости от используемой методики, что отражается на показателях чувствительности и специфичности, особенно в отношении РФ [48,49]. Это обстоятельство затрудняет унификацию критериев и может снижать точность классификации РА.

Следует учитывать, что РФ выявляется не только при РА, но и при других аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, а также у части клинически здоровых лиц. Кроме того, у 30–45 % пациентов с РА РФ отсутствует, что ограничивает его диагностическую ценность [50]. Недавно Oskam и соавт. описали новый вариант РФ, нацеленный на эпитоп ТЗ-17, который демонстрировал высокую специфичность для РА и не выявлялся у пациентов с синдромом Шегрена и здоровых доноров. Этот маркер потенциально обладает более высокой прогностической значимостью по сравнению с традиционным РФ IgM, однако данные пока ограничены серопозитивными пациентами, и требуются дальнейшие исследования в других популяциях [51].

На сегодняшний день не существует серологического теста, обладающего абсолютной специфичностью только для РА, что подчёркивает необходимость поиска новых стратегий повышения чувствительности и точности диагностики. Одним из таких направлений является комбинированное определение РФ и АЦБ. Показано, что сочетание теста на анти-ССР и РФ значительно повышает диагностическую и прогностическую ценность по сравнению с изолированным использованием каждого маркера [52]. В исследовании Martinez-Prat и соавт. продемонстрировано, что вероятность развития и прогрессирования РА возрастает при двойной или тройной серологической положительности [53].

В условиях прецизионной медицины интеграция биомаркеров, в частности одновременное тестирование на РФ и АЦБ, может повысить точность диагностики и классификации РА, а также сократить число серонегативных случаев [54]. В таблице 1 приведено сравнение основных характеристик и клинической значимости РФ и АЦБ.

Методы иммуноанализа для выявления биомаркеров при РА

Методы иммуноанализа для выявления ревматоидного фактора

Точное и чувствительное определение РФ IgM имеет ключевое значение для ранней диагностики РА. В клинической практике традиционно применяются методы латекс-агглютинации, иммуоферментный анализ (ИФА) и иммунотурбидиметрия [48]. Латекс-агглютинация проста в исполнении и позволяет быстро получить результат, однако даёт лишь качественную или полуколичественную оценку, что ограничивает её значение в ранней диагностике. ИФА обеспечивает

возможность выявления отдельных изоформ РФ и обладает прогностической ценностью, но остаётся относительно трудоёмким методом, требующим нескольких последовательных этапов. В этой связи актуальной задачей является разработка более быстрых и надёжных методов, обладающих высокой чувствительностью, широким линейным диапазоном и точностью количественного определения РФ IgM.

В последние годы активно создаются инновационные экспресс-технологии, в том числе биосенсоры на основе наноматериалов. Они демонстрируют перспективность благодаря высокой чувствительности и надёжности, а также потенциальной применимости для диагностики РА в клинической практике. Так, Chinadaya и соавт. предложили электрохимический иммуносенсор, основанный на импедансных измерениях. Для этого РФ-антиген иммобилизовали на функционализированном тиоциановой кислотой самоорганизующемся монослое (TA-SAM), нанесённом на микроэлектрод типа «вилка-палец» (IDW μ E). Полученная система обеспечивала низкий предел обнаружения и хорошую селективность, хотя её стабильность при хранении оставалась ограниченной [55].

Veigas и соавт. разработали колориметрический иммуносенсор на основе золотых наночастиц. При наличии РФ-IgM в образце вызывало агрегацию наночастиц и изменение окраски раствора от красной к фиолетовой, что позволяло регистрировать результат визуально, без применения дополнительных антител или сложных этапов промывки. Такой подход обеспечивает быстроту и простоту анализа, превосходя традиционные методы [56].

Schmidt и соавт. предложили метод иммуноанализа с боковым потоком (LFIA), в котором использовались наночастицы полиметилметакрилата (PMMA), меченные флуоресцентным красителем, в качестве индикаторов. Для детекции РФ IgM применяли схему связывания: антитело против человеческого IgM фиксировали на наночастицах, а на тестовой линии иммобилизовали Fc-фрагмент IgG, тогда как на контрольной линии — белок G. Такая система обеспечивала специфическое связывание меченых наночастиц только при наличии РФ IgM в образце. По сравнению с коммерческими ИФА данный метод требовал меньшего объёма сыворотки и значительно сокращал время анализа, что делает его перспективным инструментом для диагностики «у постели больного» (point-of-care) [57].

Методы иммунологического анализа для выявления антител к цитруллинированным белкам

Современные подходы к определению АЦБ включают ИФА, спектроскопию комбинационного рассеяния света с усилением поверхности (SERS) и электрохимические методы. В последние годы разработан ряд новых иммуносенсоров, обладающих более высокой аналитической производительностью и удобством применения по сравнению с традиционным ИФА, который остаётся трудоёмким и требует значительных временных затрат [58].

Особое внимание уделяется электрохимической импедансной спектроскопии (EIS), не требующей меток. Миниатюрные системы на основе микроэлектродных матриц позволяют достичь высокой чувствительности и обладают преимуществами миниатюризации и быстрого анализа. Chinnadayala и соавт. представили сенсор на основе микроэлектродов с конфигурацией «раздвоенные пальцы», использующий простую систему аффинного связывания с биотином. Такой сенсор продемонстрировал высокую селективность в выявлении анти-ССР и пригодность для раннего скрининга [59]. Та же группа разработала электроды с трафаретной печатью, модифицированные полианилином (PANI)/MoS₂, что обеспечило усиление сигнала и повышение чувствительности [60]. Wu и соавт. применили встречные электроды, модифицированные наночастицами золота (AuNPs), и показали, что плотность и распределение наночастиц влияют на связывание анти-ССР

и позволяют достичь высокой чувствительности при коротком времени отклика [61].
Создаются и новые сенсоры на основе пептидов. Lin и соавт. разработали электрохимический сенсор без меток, использующий модифицированный гуанином пептид, способный к самосборке на поверхности золотого электрода, что увеличивало площадь связывания и чувствительность [62]. Chen и соавт. предложили фотоэлектрический сенсор с бактериородопсином, где уменьшение фототока использовалось как количественный параметр [63]. Szarka и соавт. синтезировали мультиэпитопный пептид и применили его в сенсоре поверхностного плазмонного резонанса, достигнув высокой чувствительности и выявив антитела у 90 % пациентов с РА [64].
Наноматериалы значительно расширяют возможности биосенсоров благодаря высокой удельной поверхности и уникальным электронным свойствам.

Таблица 2. Современные методы ускоренного иммунологического анализа для выявления РФ и АЦБ

Метод	Принцип	Преимущества	Источники
Латекс-агглютинация	Агглютинация латексных частиц с иммобилизованным антигеном	Простота и скорость выполнения, низкая стоимость	[48]
Иммуноферментный анализ (ИФА)	Определение антител с помощью конъюгатов и ферментативной детекции	Возможность количественного анализа, определение изотипов антител	[48]
Электрохимическая импедансная спектроскопия (EIS)	Измерение изменений импеданса на модифицированных электродах	Высокая чувствительность, миниатюризация, отсутствие меток	[59–60]
Колориметрический иммуносенсор на золотых наночастицах	Изменение цвета раствора при агрегации наночастиц	Простота, быстрый визуальный результат без сложных реагентов	[56]
Иммуноанализ с боковым потоком (LFIA)	Связывание антител на тестовой линии с использованием флуоресцентно-меченых наночастиц	Экспресс-диагностика, малая потребность в образце, пригодность для РОС-тестирования	[57]
Фотоэлектрический биосенсор	Использование бактериородопсина или наноматериалов для регистрации фототока	Высокая специфичность, новые принципы регистрации сигнала	[63]
SERS-иммуносенсор	Спектроскопия комбинационного рассеяния с усилением поверхности при использовании наночастиц	Очень низкие пределы обнаружения, высокая селективность	[64,67]

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам; РОС — point-of-care (диагностика у постели больного); SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy (спектроскопия комбинационного рассеяния света с усилением поверхности); LFIA — lateral flow immunoassay (иммуноанализ с боковым потоком); EIS — electrochemical impedance spectroscopy (электрохимическая импедансная спектроскопия)

Table 2. Modern Rapid Immunoassay Methods for the Detection of RF and ACPA

Method	Principle	Advantages	References
Latex agglutination	Agglutination of latex particles with immobilized antigen	Simplicity and rapid performance, low cost	[48]
Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	Detection of antibodies using conjugates and enzymatic reaction	Quantitative analysis capability, determination of antibody isotypes	[48]
Electrochemical impedance spectroscopy (EIS)	Measurement of impedance changes on modified electrodes	High sensitivity, miniaturization, label-free detection	[59–60]
Colorimetric immunosensor based on gold nanoparticles	Color change of the solution due to nanoparticle aggregation	Simplicity, rapid visual result without complex reagents	[56]
Lateral flow immunoassay (LFIA)	Binding of antibodies on the test line using fluorescently labeled nanoparticles	Rapid testing, small sample volume, suitable for point-of-care diagnostics	[57]
Photoelectrochemical biosensor	Use of bacteriorhodopsin or nanomaterials to register photocurrent	High specificity, innovative signal detection principles	[63]
SERS immunosensor	Surface-enhanced Raman spectroscopy using nanoparticles	Extremely low detection limits, high selectivity	[64,67]

Note. RF — rheumatoid factor; ACPA — anti-citrullinated protein antibodies; POC — point-of-care; SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy; LFIA — lateral flow immunoassay; EIS — electrochemical impedance spectroscopy.

Zhao и соавт. синтезировали асимметричные наногибриды полианилина-золота (PANI-Au), которые использовали для разработки электрохемилюминесцентного сенсора (ECL) с высокой специфичностью и стабильностью [65,66]. Hwang и соавт. предложили метод SERS с использованием анизотропных биметаллических наногибридов типа «ядро-спутники», продемонстрировавших превосходные оптические свойства и возможность точного количественного определения анти-CCP [67].

Ведутся разработки по усовершенствованию вариантов ИФА и турбидиметрии. Ramos и соавт. создали микрофлюидный сенсор ELISA-типа с использованием магнитных наночастиц, что позволило сократить объём образца и ускорить анализ [68]. Deng и соавт. предложили турбидиметрический метод с латексными гранулами, иммобилизованными циклическим цитруллинированным пептидом, обеспечивший быструю диагностику [69]. Sheng и соавт. разработали иммунофлуоресцентный анализ с временным разрешением, основанный на использовании лантаноидов и хелатообразующих агентов, который продемонстрировал высокую стабильность и корреляцию с коммерческими наборами [70]. Tai и соавт. представили микрожидкостную платформу, интегрирующую реакционный чип с микроспектрометром, что открывает возможности для ранней диагностики и мониторинга РА как в лабораторных, так и в клинических условиях [71].

На сегодняшний день создано множество биосенсорных платформ, включая оптические и электрохимические сенсоры на основе пептидов. Эти технологии продемонстрировали перспективность для клинического применения благодаря относительной стабильности, высокой аффинности к целевым молекулам и простоте использования [72]. Важную роль в развитии этого направления играют наноматериалы, обладающие уникальными физико-химическими свойствами, которые обеспечивают возможность детекции биомаркеров в крайне низких концентрациях с высокой чувствительностью и селективностью. Вместе с тем диагностическая точность таких систем во многом определяется правильным выбором биомаркеров. В ближайшем будущем ключевая задача заключается в интеграции дополнительных серологических и молекулярных маркеров, ассоциированных с РА, в единые мультиплексные платформы. Это позволит проводить комплексный анализ и повысить точность диагностики [73].

Методы мультиплексного иммуноанализа для выявления биомаркеров РА

Комбинированное определение РФ и АЦБ доказало, что прогностическая ценность мультимаркерного тестирования превосходит значимость каждого маркера по отдельности. Одновременное выявление РФ и АЦБ повышает точность ранней диагностики, облегчает стратификацию пациентов и позволяет прогнозировать эффективность терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В связи с этим

методы мультиплексного иммуноанализа, обеспечивающие определение сразу нескольких биомаркеров в одном образце, рассматриваются как перспективный инструмент для персонализированного ведения пациентов с РА.

Методы мультиплексного иммуноанализа для выявления РФ и АЦБ

Иммуносенсоры обладают целым рядом преимуществ — высокой чувствительностью, селективностью, скоростью отклика и возможностью портативного применения. При этом системы, ориентированные на одновременное определение нескольких маркеров, превосходят по диагностической ценности одноканальные биосенсоры [74].

Guerrero и соавт. разработали двойной электрохимический биосенсор, основанный на использовании функционализированных магнитных микрогранул и двойных угольных электродов с трафаретной печатью. Этот подход позволил одновременно выявлять РФ и анти-CCP, при этом потребность в сыворотке снижалась в четыре раза по сравнению с традиционным ИФА, без потери чувствительности [75]. В дальнейшем та же группа ученых представила квадруплексный электрохимический иммуносенсор, способный одновременно определять РФ, анти-PAD4, анти-MCV и анти-CCP. Устройство продемонстрировало высокую чувствительность, специфичность и широкий линейный диапазон [76].

Hwang и соавт. предложили новый метод SERS-биосенсорики с использованием гибридных биметаллических наноструктур (CBCPHNs) и магнитных шариков (MBs). Созданные иммунные комплексы «сэндвич»-типа позволяли одновременно выявлять анти-CCP и РФ с высокой чувствительностью [77]. В другом исследовании та же группа синтезировала анизотропные биметаллические наночастицы (ABPN), которые использовались как SERS-зонды для мультиплексного анализа. Такая технология обеспечивала интенсивный сигнал и хорошую воспроизводимость [78].

Wu и соавт. разработали микрожидкостный чип двойного назначения с симметричной архитектурой, позволяющий одновременно и автоматически определять РФ и анти-CCP. Система продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность, а также удобство для применения в клинической диагностике [79].

García-Moreno и соавт. сконструировали мультиплексную тест-систему на основе восьми химерных цитруллинированных пептидов, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с РА. Такой подход позволял достичь высокой специфичности при выявлении АЦБ и одновременно экономить объём сыворотки [80]. Chen и соавт. предложили миниатюрный оптический сенсор, использующий светодиоды (LED) и кремниевые фотоумножители, что обеспечивало быстрый анализ РФ и анти-CCP при минимальном объёме образца [81].

Renger и соавт. разработали LFIA-тест, позволяющий одновременно выявлять анти-MCV и РФ. В его основе лежала капиллярная миграция образца по нитроцеллюлозной мембране с формированием видимой линии.

Таблица 3. Методы мультиплексного иммуноанализа для одновременного выявления РФ и АЦБ

Метод	Определяемые маркеры	Преимущества	Источники
Двойной электрохимический биосенсор (магнитные микрогранулы + трафаретные угольные электроды)	РФ, анти-ССР	Снижение объема образца в 4 раза, высокая чувствительность	[75]
Квадруплексный электрохимический иммуносенсор	РФ, анти-PAD4, анти-MCV, анти-ССР	Высокая чувствительность и специфичность, широкий линейный диапазон	[76]
SERS-биосенсор с гибридными наноструктурами (CBCPHNs + MBs)	РФ, анти-ССР	Высокая селективность и чувствительность, мультиплексное определение	[77]
SERS-биосенсор с анизотропными биметаллическими наночастицами (ABPN)	РФ, анти-ССР	Интенсивный сигнал, хорошая воспроизводимость	[78]
Микрожидкостный чип двойного назначения	РФ, анти-ССР	Автоматизированный анализ, высокая точность, клиническая применимость	[79]
LFIA-тест для одновременного выявления анти-MCV и РФ	РФ, анти-MCV	Простота, экспресс-результат, сопоставимая точность с ELISA	[82–83]

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам; PAD4 — пептидиларгининдезиминаза 4; MCV — мутантный цитруллинированный виментин; ССР — циклический цитруллинированный пептид; LFIA — lateral flow immunoassay (иммуноанализ с боковым потоком); SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy (спектроскопия комбинационного рассеяния света с усилением поверхности)

Table 3. Multiplex Immunoassay Methods for the Simultaneous Detection of RF and ACPA

Method	Detected Markers	Advantages	References
Dual electrochemical biosensor (magnetic microbeads + screen-printed carbon electrodes)	RF, anti-CCP	Fourfold reduction in sample volume, high sensitivity	[75]
Quadruplex electrochemical immunosensor	RF, anti-PAD4, anti-MCV, anti-CCP	High sensitivity and specificity, wide linear range	[76]
SERS biosensor with hybrid nanostructures (CBCPHNs + MBs)	RF, anti-CCP	High selectivity and sensitivity, multiplex detection	[77]
SERS biosensor with anisotropic bimetallic nanoparticles (ABPN)	RF, anti-CCP	Strong signal, good reproducibility	[78]
Dual-purpose microfluidic chip	RF, anti-CCP	Automated analysis, high accuracy, clinical applicability	[79]
LFIA test for simultaneous detection of anti-MCV and RF	RF, anti-MCV	Simplicity, rapid results, accuracy comparable to ELISA	[82–83]

Note. RF — rheumatoid factor; ACPA — anti-citrullinated protein antibodies; PAD4 — peptidylarginine deiminase 4; MCV — mutated citrullinated vimentin; CCP — cyclic citrullinated peptide; LFIA — lateral flow immunoassay; SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy.

Такой анализ отличается высокой чувствительностью и удобством применения в условиях клиники [82]. В последующем исследовании Zandman-Goddard и соавт. показали, что диагностическая точность LFIA сопоставима с классическим ELISA: положительные совпадения достигали 97 %, отрицательные — 98 %, что подтверждает возможность применения подобных наборов в амбулаторной практике для быстрой диагностики РА [83].

В таблице 3 представлены различные методы мультиплексного иммуноанализа для одновременного выявления РФ и АЦБ

Ограничения методов мультиплексного иммунологического анализа в клинической практике

Совместное выявление аутоантител, ассоциированных с РА, с использованием клинически подтверждённых мультиплексных платформ может значительно упростить диагностику заболевания в повседневной лабораторной практике. Однако при внедрении данной технологии сохраняется ряд серьёзных проблем.

Ключевым препятствием является необходимость подбора высокоспецифичных пар антител для миними-

зации перекрёстной реактивности, а также эффективного блокирования интерферирующих веществ, способных исказить результаты анализа [84]. Todd и соавт. показали, что наличие РФ может существенно влиять на измеряемые концентрации цитокинов и хемокинов у пациентов с РА, причём риск неспецифического связывания в мультиплексных системах выше, чем при моноанализах [85].

Дополнительные трудности связаны с различиями в стратегиях иммобилизации белков, что снижает воспроизводимость и приводит к вариабельности сигналов. Конформационные изменения антигенов на твёрдой фазе могут увеличивать частоту ложноположительных результатов [86].

Сложности возникают и при обеспечении контроля качества: в мультиплексных анализах необходимо одновременно учитывать несколько биомаркеров, что делает валидацию тестов более трудоёмкой по сравнению с одиночными методами [87]. Отсутствие стандартизированных контрольных образцов остаётся одной из главных нерешённых задач. В то время как образцы сыворотки с высоким уровнем антител к одному аутоантигену могут служить адекватным контролем для

Таблица 4. Ограничения методов мультиплексного иммуноанализа и возможные пути их решения

Ограничение	Последствие	Возможные пути решения
Перекрестная реактивность антител	Ложноположительные результаты, снижение специфичности анализа	Использование высокоспецифичных пар антител, оптимизация условий блокирования [84]
Интерференция РФ	Искажение концентраций цитокинов и хемокинов, риск ошибок в интерпретации	Алгоритмы блокировки РФ, корректировка протоколов мультиплексного анализа [85]
Вариабельность иммобилизации белков	Снижение воспроизводимости и точности, ложноположительные сигналы	Стандартизация методов иммобилизации, контроль конформации антигенов [86]
Сложности контроля качества	Трудности валидации тестов, отсутствие универсальных контрольных образцов	Разработка мультианализных стандартов, создание комбинированных сывороточных панелей [87–88]

Table 4. Limitations of Multiplex Immunoassay Methods and Possible Solutions

Limitation	Consequence	Possible Solutions
Cross-reactivity of antibodies	False-positive results, decreased assay specificity	Use of highly specific antibody pairs, optimization of blocking conditions [84]
RF interference	Distortion of cytokine and chemokine concentrations, risk of misinterpretation	Implementation of RF-blocking algorithms, adjustment of multiplex assay protocols [85]
Variability of protein immobilization	Reduced reproducibility and accuracy, false-positive signals	Standardization of immobilization methods, control of antigen conformation [86]
Quality control challenges	Difficulties in test validation, absence of universal reference materials	Development of multi-analyte standards, creation of combined serum panels [87–88]

этого маркера, подбор сывороток, содержащих воспроизводимые концентрации сразу нескольких антител, крайне затруднён [88].

Таким образом, несмотря на методологические и организационные ограничения, мультиплексные иммуноанализы представляют собой перспективный инструмент для комплексного мониторинга аутоантител при РА. Их дальнейшее развитие и стандартизация будут иметь принципиальное значение для оптимизации диагностики и повышения точности стратификации пациентов.

Рекомендации по улучшению
диагностических характеристик
комбинированного тестирования РФ
и АЦБ

Ускорение ранней диагностики РА возможно при условии стандартизированного определения ключевых биомаркеров и выбора оптимальных комбинаций аутоантител. Так, параллельное или последовательное измерение анти-ССР и РФ IgM позволяет повысить чувствительность диагностики. Вместе с тем аутоантитела представляют собой сложные аналиты, их уровень варьирует как у разных пациентов, так и у одного и того же пациента во времени, что делает полную стандартизацию методик затруднительной. Тем не менее совершенствование комбинированных тестов РФ и АЦБ остаётся важной задачей для повышения качества ранней диагностики [89].

Большинство коммерческих тест-систем для определения аутоантител при РА не имеют унифицированных международных эталонных стандартов, что обуславливает вариабельность результатов и гетерогенность анализа [90]. Для РФ калибровка обычно проводится по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) или Национального института стандартов

и контроля биологических препаратов Великобритании (NIBSC). В то же время стандарт для АЦБ, разработанный Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), основан на сыворотке одного донора и не утверждён ВОЗ [91]. Недавно эталонный материал NIBSC 18/204 был признан пригодным для стандартизации анализа АЦБ, что способствует повышению сопоставимости результатов и улучшает их клиническую интерпретацию [92]. Таким образом, использование сертифицированных международных стандартов для РФ и АЦБ облегчает сравнение между методами, однако не решает всех проблем, так как различия в антигенных источниках и аналитических принципах сохраняются [93].

Для практического применения важно установить диагностически оптимальные пороговые значения РФ и анти-ССР в пределах диапазона высокой специфичности, позволяющего дифференцировать РА от других ревматических заболеваний [94]. Ряд исследователей подчёркивают необходимость формировать эти пороговые значения на основе популяционных данных здоровых лиц, что требует проведения масштабных контрольных исследований [90]. Использование коэффициентов правдоподобия (LR) и ROC-анализа позволяет объективно оценить эффективность тестов и определить оптимальные диагностические точки отсечения [95, 96].

Вероятность развития РА может быть уточнена также с учётом других лабораторных и клинических параметров — уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), клинической картины (характер поражения суставов, утренняя скованность, системные проявления) и особенностей локальной популяции. В ряде исследований рассчитаны LR для РФ, АЦБ и их комбинации, что позволило получать посттестовые вероятности исходя из предтестовых данных, и тем самым более точно подтверждать или исключать диагноз [97].

Дополнительные возможности для повышения точности диагностики связаны с корректировкой весовых коэффициентов серологических критериев. Учитывая более высокую специфичность и диагностическую ценность анти-ССР по сравнению с РФ, этим антителам следует придавать больший вес в классификационных критериях. Приоритет целесообразно отдавать следующим критериям:

- двойная серопозитивность (РФ + АЦБ) по сравнению с изолированной,
- анти-ССР по сравнению с РФ,
- высокие титры антител по сравнению с низкими [98–102].

Многочисленные исследования показали, что именно высокие уровни анти-ССР коррелируют с большей вероятностью заболевания и неблагоприятным прогнозом [53, 101]. Следовательно, интеграция серологической стратификации (по наличию и уровню антител) в классификационные критерии РА способна повысить их специфичность при сохранении высокой чувствительности и тем самым улучшить точность диагностики на ранних стадиях.

Согласно клиническим рекомендациям [10], определение ревматоидного фактора (РФ) и анти-ССР входит в перечень обязательных лабораторных исследований при подозрении на РА. В документе подчёркивается, что выявление данных серологических маркеров имеет ключевое значение для постановки диагноза, оценки прогноза заболевания и выбора тактики терапии. Наличие анти-ССР и/или РФ высокой активности рассматривается как подтверждающий диагностический критерий, а также как фактор неблагоприятного прогноза течения РА.

Перспективным направлением является адаптация и внедрение мультиплексных иммуноанализов, способных одновременно определять несколько аутоантител (РФ, анти-ССР, анти-MCV, анти-PAD4). Подобные системы уже апробируются в ведущих федеральных центрах ревматологии (Москва, Санкт-Петербург, Казань) и рассматриваются как шаг к персонализированной диагностике и стратификации пациентов по риску агрессивного течения заболевания. В долгосрочной перспективе локализация производства и стандартизация мультиплексных платформ могут существенно повысить доступность высокоточной диагностики РА в российских регионах, а также снизить зависимость от импортных реагентов.

Заключение

За последние десятилетия серологическая диагностика ревматоидного артрита претерпела значительную эволюцию. Определение ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам стало важнейшей частью диагностического алгоритма, позволяя не только подтверждать диагноз, но и прогнозировать течение заболевания, вероятность эрозивного поражения суставов и эффективность терапии. Введение тестов на анти-ССР и анти-MCV значительно повысило специфичность диагностики, а сочетание РФ и АЦБ

позволило существенно улучшить точность раннего выявления РА.

Современные методы иммунологического анализа, включая электрохимические, оптические и нанотехнологические платформы, обеспечили возможность более чувствительной и быстрой детекции аутоантител. Разработка мультиплексных систем открыла перспективы одновременного определения нескольких маркеров, что повышает информативность исследований, облегчает стратификацию пациентов и способствует реализации принципов персонализированной медицины.

Тем не менее ряд проблем остаётся нерешённым: вариабельность результатов между коммерческими тест-системами, отсутствие унифицированных эталонных стандартов для АЦБ, сложность обеспечения контроля качества в мультиплексных системах и интерференция со стороны РФ. Для повышения достоверности результатов требуется дальнейшая стандартизация методов, внедрение международных контрольных материалов и формирование оптимальных пороговых значений, основанных на популяционных исследованиях.

В условиях современной ревматологии особое значение приобретает интеграция серологических данных с клинической картиной, показателями острой фазы и инструментальными методами. Комбинированное использование РФ и АЦБ, а также внедрение мультиплексных технологий позволяют значительно повысить точность и воспроизводимость диагностики РА, что в конечном итоге способствует раннему началу терапии, снижению частоты инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Семченко Д.А.: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

Смирнова К.С.: научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

Низамова Л.А.: сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

Назаренко П.Е.: обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи

Мартынова Е.В.: поиск и анализ литературы, написание текста статьи

Гребенюк А.С.: сбор и анализ данных, редактирование рукописи

Исмаев А.Х.: сбор и анализ данных, участие в написании рукописи

Соловова М.С.: сбор и анализ данных, редактирование рукописи

Кудрявцева Н.Г.: сбор и анализ данных, редактирование рукописи

Игнатенко В.Е.: сбор и анализ данных, редактирование рукописи

Романенко К.С.: сбор и анализ данных, редактирование рукописи

Корнева Е.С.: сбор и анализ данных, написание текста рукописи

Author Contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read, and approved the final version of the article before publication
Semchenko D.A.: concept and design of the study, editing of the article
Smirnova K.S.: scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article
Nizamova L.A.: collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article
Nazarenko P.E.: literature review, collection and analysis literary sources, writing the text and editing the article

Martyanova E.V.: search and analysis of literature, writing the text of the article

Grebenyuk A.S.: data collection and analysis, editing the manuscript

Ismatov A.Kh.: data collection and analysis, participation in writing the manuscript

Solovova M.S.: data collection and analysis, manuscript editing

Kudryavtseva N.G.: data collection and analysis, manuscript editing

Ignatenko V.E.: data collection and analysis, manuscript editing

Romanenko K.S.: data collection and analysis, manuscript editing

Korneva E.S.: data collection and analysis, writing the text of the manuscript

Список литературы/ References:

- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клиничко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023; 61(3): 276-291.
Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Dibrov D.A. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. Rheumatology Science and Practice. 2023; 61(3): 276-291. [In Russian] <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-276-291>
- Щендригин И.Н., Мажаров В.Н. Профиль коморбидных состояний и структура смертности пациентов с ревматоидным артритом в Ставропольском крае: предварительные результаты. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13(3): 173-182.
Shchendrigin I.N., Mazharov V.N. The profile of comorbid conditions and the structure of mortality in patients with rheumatoid arthritis in the Stavropol Territory: preliminary results. Medical Herald of the South of Russia. 2022; 13(3): 173-182. [In Russian] <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-173-182>
- Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity. 2022; 55(12): 2255-2270. Doi: 10.1016/j.immuni.2022.11.009.
- Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2023 Nov 25; 402(10416): 2019-2033. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018; 320(13): 1360-1372. Doi: 10.1001/jama.2018.13103.
- Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, et al. Resonance Imaging (MRI)-Based Semi-Quantitative Methods for Rheumatoid Arthritis: From Scoring to Measurement. J Clin Med. 2024 Jul 16; 13(14): 4137. Doi: 10.3390/jcm13144137.
- van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020; 110: 102392. Doi: 10.1016/j.jaut.2019.102392.
- Steiner G, Toes REM. Autoantibodies in rheumatoid arthritis — rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies and beyond. Curr Opin Rheumatol. 2024; 36(3): 217-224. Doi: 10.1097/BOR.0000000000001006.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62(9): 2569-81. Doi: 10.1002/art.27584.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. — М., 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3
Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Rheumatoid arthritis. Moscow, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3
- Neto M, Mendes B, Albuquerque F, da Silva JAP. Novel biomarkers in RA: Implication for diagnosis, prognosis, and ethacrylate treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2025; 39(1): 102021. Doi: 10.1016/j.berh.2024.102021.
- Wu CY, Yang HY, Luo SF, Lai JH. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. Int J Mol Sci. 2021; 22(2): 686. Doi: 10.3390/ijms22020686.
- Гуляев СВ, Стрижаков ЛА, Моисеев СВ. Ревматоидный фактор: история изучения и эволюция представлений. Терапевтический архив. 2023; 95(5): 444-446.
Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV. Rheumatoid factor: study history and concept evolution. Terapevticheskii arkhiv. 2023; 95(5): 444-446. [In Russian] doi: 10.26442/00403660.2023.05.202200
- PIKE RM, SULKIN SE, COGGESHALL HC. Concerning the nature of the factor in rheumatoid-arthritis serum responsible for increased agglutination of sensitized sheep erythrocytes. J Immunol. 1949 Dec; 63(4): 447-63.
- Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis — Laboratory and Clinical Perspectives. Front Immunol. 2021; 12: 685312. Doi: 10.3389/fimmu.2021.685312.
- Motta F, Bizzaro N, Giavarina D, et al. Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis. RMD Open. 2023 Aug; 9(3): e002817. Doi: 10.1136/rmdopen-2022-002817.
- Sieghart D, Platzer A, Studenic P, et al. Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2018; 9: 876. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00876.
- Hermosillo-Villafranca JA, Guillén-Lozoya AH, Vega-Morales D, et al. Role of rheumatoid factor isotypes and anti-citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of non-selected patients with inflammatory arthralgia. Reumatol Clin (Engl Ed). 2021; 17(1): 12-15. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.reuma.2019.03.001.
- Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings. Clin Rev Allergy Immunol. 2022; 63(2): 138-151. Doi: 10.1007/s12016-021-08890-1.
- Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(4): 813-21. Doi: 10.1002/art.38307.
- Pertsinidou E, Saevardottir S, Manivel VA, et al. In early rheumatoid arthritis, anticitrullinated peptide antibodies associate with low number of affected joints and rheumatoid factor associates with systemic inflammation. Ann Rheum Dis. 2024; 83(3): 277-287. Doi: 10.1136/ard-2023-224728.
- Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. Clin Immunol. 2018; 195: 119-126. Doi: 10.1016/j.clim.2018.05.004.
- Lingampalli N, Sokolove J, Lahey LJ, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. Clin Immunol. 2018; 195: 119-126. Doi: 10.1016/j.clim.2018.05.004.
- Curran AM, Naik P, Giles JT, Darrah E. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: pathogenic effectors and autoimmune targets. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16(6): 301-315. Doi: 10.1038/s41584-020-0409-1.
- Liu J, Gao J, Wu Z, et al. Anti-citrullinated Protein Antibody Generation, Pathogenesis, Clinical Application, and Prospects. Front Med (Lausanne). 2022; 8: 802934. Doi: 10.3389/fmed.2021.802934.
- Iyengar KP, Vaish A, Nune A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and Rheumatoid arthritis: Clinical relevance. J Clin Orthop Trauma. 2021; 24: 101729. Doi: 10.1016/j.jcot.2021.101729.
- Nienhuis RL, Mandema E. A NEW SERUM FACTOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS; THE ANTIPERINUCLEAR FACTOR. Ann Rheum Dis. 1964 ;23(4): 302-5. Doi: 10.1136/ard.23.4.302

28. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ, Hamblin TJ. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*. 1979; 2(6182): 97-9. Doi: 10.1136/bmj.2.6182.97.
29. Sebbag M, Simon M, Vincent C, et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest*. 1995; 95(6): 2672-9. Doi: 10.1172/JCI117969.
30. Abedian Z, Sagafi M, Kenari SA, Abedian F. Anti-perinuclear Factor as Diagnostic Marker in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(9): OC13-6. Doi: 10.7860/JCDR/2015/14962.6456.
31. Sun P, Wang W, Chen L, et al. Diagnostic value of autoantibodies combined detection for rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal*. 2017; 31(5): e22086. Doi: 10.1002/jcla.22086.
32. Wang XP, Cheng QY, Gu MM, et al. Diagnostic accuracy of anti-keratin antibody for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(7): 1841-1849. Doi: 10.1007/s10067-019-04464-x.
33. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(1): 155-63. Doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3.
34. Meyer PW, Ally MM, Anderson R. Reliable and cost-effective serodiagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2016; 36(6): 751-8. Doi: 10.1007/s00296-016-3433-3.
35. Ji M, Hur M, Moon HW, et al. Comparison of second- and third-generation immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018; 78(6): 477-482. Doi: 10.1080/00365513.2018.1499957.
36. Di Matteo A, Mankia K, Duquenne L, et al. Third-Generation Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies Improve Prediction of Clinical Arthritis in Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(11): 1820-1828. Doi: 10.1002/art.41402.
37. Vos I, Van Mol C, Trouw LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA): diagnostic performance of automated anti-CCP-2 and anti-CCP-3 antibodies assays. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(7): 1487-1492. Doi: 10.1007/s10067-017-3684-8.
38. D'Onofrio B, Selmi C, Gremese E. Are seronegative patients with rheumatoid arthritis and clinically suspect arthralgia properly represented in randomized clinical trials? *Clin Rheumatol*. 2025; 44(1): 515-519. Doi: 10.1007/s10067-024-07187-w.
39. Szekanecz Z, Szabó Z, Zeher M, et al. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. *Immunol Res*. 2013; 56(2-3): 439-43. Doi: 10.1007/s12026-013-8425-8.
40. Sieghart D, Konrad C, Swinarski S, et al. The diagnostic and prognostic value of IgG and IgA anti-citrullinated protein antibodies in patients with early rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2023; 13: 1096866. Doi: 10.3389/fimmu.2022.1096866.
41. Nelson HA, Banerjee D, Novis CL, et al. A comparison of anti-cyclic citrullinated peptides (CCP3 and CCP3.1) autoantibody tests in rheumatoid arthritis. *Pract Lab Med*. 2024; 41: e00420. Doi: 10.1016/j.plabm.2024.e00420.
42. Paulin D, Lilienbaum A, Kardjian S, et al. Vimentin: Regulation and pathogenesis. *Biochimie*. 2022; 197: 96-112. Doi: 10.1016/j.biochi.2022.02.003.
43. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015; 74(10): 911-8. Doi: 10.1007/s00393-015-1598-x.
44. Ebrahimi-Rad M, Khatami S, Akhbari H, et al. Evaluation of autoantibodies against vimentin and α -enolase in rheumatoid arthritis patients. *Reumatologia*. 2020; 58(6): 350-356. Doi: 10.5114/reum.2020.101276.
45. Nelson HA, Martins TB, Saadalla A, Nandakumar V. Evaluation of the clinical performance of anti-mutated citrullinated vimentin antibody and 14-3-3 eta testing in rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2024; 63(4): 790-796. Doi: 10.1515/cclm-2024-1112.
46. Hagrais A, Mohasseb D, Taleb R, et al. Clinical significance of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Hum Antibodies*. 2024; 32(2): 75-83. Doi: 10.3233/HAB-240007.
47. Trier NH, Houen G. Anti-citrullinated protein antibodies as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2023; 23(10): 895-911. Doi: 10.1080/14737159.2023.2247986.
48. Falkenburg WJJ, von Richthofen HJ, Koers J, et al. Clinically relevant discrepancies between different rheumatoid factor assays. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(10): 1749-1758. Doi: 10.1515/cclm-2017-0988.
49. Van Hoovels L, Jacobs J, Vander Cruyssen B, et al. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(5): 667-677. Doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212365.
50. Shapiro SC. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2021; 13(5): e15063. Doi: 10.7759/cureus.15063.
51. Oskam N, Ooijevaar-de Heer P, Kos D, et al. Next-generation rheumatoid factor assay provides improved predictive power for the development of arthritis in patients at risk. *RMD Open*. 2024; 10(3): e004172. Doi: 10.1136/rmdopen-2024-004172.
52. Yang X, Cai Y, Xue B, Zhang B. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody combined with rheumatoid factor in rheumatoid arthritis in Asia: a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021; 49(9): 3000605211047714. Doi: 10.1177/03000605211047714.
53. Martinez-Prat L, Nissen MJ, Lamacchia C, et al. Comparison of Serological Biomarkers in Rheumatoid Arthritis and Their Combination to Improve Diagnostic Performance. *Front Immunol*. 2018; 9: 1113. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01113.
54. Pope JE, Movahedi M, Rampakakis E, et al. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI). *RMD Open*. 2018; 4(2): e000738. Doi: 10.1136/rmdopen-2018-000738.
55. Chinnadayala SR, Park J, Abbasi MA, Cho S. Label-free electrochemical impedimetric immunosensor for sensitive detection of IgM rheumatoid factor in human serum. *Biosens Bioelectron*. 2019; 143: 111642. Doi: 10.1016/j.bios.2019.111642.
56. Veigas B, Matias A, Calmeiro T, et al. Antibody modified gold nanoparticles for fast colorimetric screening of rheumatoid arthritis. *Analyst*. 2019; 144(11): 3613-3619. Doi: 10.1039/c9an00319c.
57. Schmidt C, Borchering H, Thiele T, et al. Fluorescence-encoded poly(methyl ethacrylate) nanoparticles for a lateral flow assay detecting IgM autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Anal Biochem*. 2021; 633: 114389. Doi: 10.1016/j.ab.2021.114389.
58. Cho J, Pyo JY, Fadriqela A, et al. Comparison of the analytical and clinical performances of four anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays for diagnosing rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(2): 565-573. Doi: 10.1007/s10067-020-05412-w.
59. Chinnadayala SR, Cho S. Electrochemical Immunosensor for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis Biomarker: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody in Human Serum Based on Avidin-Biotin System. *Sensors (Basel)*. 2020; 21(1): 124. Doi: 10.3390/s21010124.
60. Selvam S.P., Chinnadayala S.R., Cho S. Electrochemical nanobiosensor for early detection of rheumatoid arthritis biomarker: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies based on polyaniline (PANI)/MoS₂-modified screen-printed electrode with PANI-Au nanomatrix-based signal amplification. *Sens. Actuators B Chem*. 2021; 333 (2021). Doi: 10.1016/j.snb.2021.129570.
61. Vu TT, Song S, Lai HD, et al. Coverage degrees of colloids on electrochemical electrodes and signal amplification for anti-citrullinated peptide antibody detection. *Sens. Bio-Sens. Res*. 2020 27 (2020). Doi: 10.1016/j.sbsr.2020.100322.

62. Lin CY, Nhat Nguyen UT, Hsieh HY, et al. Peptide-based electrochemical sensor with nanogold enhancement for detecting rheumatoid arthritis. *Talanta*. 2022; 236: 122886. Doi: 10.1016/j.talanta.2021.122886.
63. Chen HM, Tsai YH, Hsu CY, et al. Peptide-Coated Bacteriorhodopsin-Based Photoelectric Biosensor for Detecting Rheumatoid Arthritis. *Biosensors (Basel)*. 2023; 13(10): 929. Doi: 10.3390/bios13100929.
64. Szarka E, Aradi P, Huber K, et al. Affinity Purification and Comparative Biosensor Analysis of Citrulline-Peptide-Specific Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(1): 326. Doi: 10.3390/ijms19010326.
65. Abd Elkodous M, El-Sayyad GS, Abdelrahman IY, et al. Therapeutic and diagnostic potential of nanomaterials for enhanced biomedical applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019; 180: 411-428. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.05.008.
66. Zhao Y, Liu Y, Li X, et al. Label-free ECL immunosensor for the early diagnosis of rheumatoid arthritis based on asymmetric heterogeneous polyaniline-gold nanomaterial. *Sens. Actuators B Chem*. 2018; 257 (2018): 354-361.
67. Hwang EY, Lee JH, Lim DW. Anisotropic Bimetallic Core-Satellite-Poly(aniline) Nanohybrids for Detection of Autoantibodies. *Macromol Rapid Commun*. 2020; 41(20): e2000331. Doi: 10.1002/marc.202000331.
68. Ramos KC, Macias MDPC. Microdevice immunoassay with conjugated magnetic nanoparticles for rapid anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) detection. *Talanta*. 2021; 224: 121801. Doi: 10.1016/j.talanta.2020.121801.
69. Deng X, Zeng M, Wang X, et al. Preparation and characterization of cyclic citrullinated peptide-immobilized latex beads for measurement of anti-citrillinated protein antibody through latex particle-enhanced turbidimetric immunoassay. *J Chromatogr A*. 2021; 1642: 462000. Doi: 10.1016/j.chroma.2021.462000
70. Sheng H, Hu ZG, Liu J, et al. Determination of Anticyclic Citrullinated Peptide Based on Biotin-Streptavidin-Amplified Time-Resolved Fluoroimmunoassay. *J Clin Lab Anal*. 2015; 29(6): 474-9. Doi: 10.1002/jcla.21796
71. Tai WY, Chen TL, Wang HM, Fu LM. Rapid Microfluidic Biosensor for Point-of-Care Determination of Rheumatoid Arthritis via Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Detection. *Biosensors (Basel)*. 2024; 14(11): 545. Doi: 10.3390/bios14110545.
72. Vanova V, Mitrevska K, Milosavljevic V, et al. Peptide-based electrochemical biosensors utilized for protein detection. *Biosens Bioelectron*. 2021; 180: 113087. Doi: 10.1016/j.bios.2021.113087.
73. Angela S, Fadhilah G, Hsiao WW, et al. Nanomaterials in the treatment and diagnosis of rheumatoid arthritis: Advanced approaches. *SLAS Technol*. 2024; 29(4): 100146. Doi: 10.1016/j.slant.2024.100146.
74. Karachaliou CE, Livanou E. Immunosensors for Autoimmune-Disease-Related Biomarkers: A Literature Review. *Sensors (Basel)*. 2023; 23(15): 6770. Doi: 10.3390/s23156770.
75. Guerrero S, Sánchez-Tirado E, Martínez-García G, et al. Electrochemical biosensor for the simultaneous determination of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in human serum. *Analyst*. 2020; 145(13): 4680-4687. doi: 10.1039/d0an00481b.
76. Sánchez-Tirado E, Agüí L, Sánchez-Paniagua M, González-Cortés A, et al. Serum Autoantibody Biomarkers for Management of Rheumatoid Arthritis Disease. *Biosensors (Basel)*. 2023; 13(3): 381. doi: 10.3390/bios13030381.
77. Angela S, Fadhilah G, Hsiao WW, et al. Nanomaterials in the treatment and diagnosis of rheumatoid arthritis: Advanced approaches. *SLAS Technol*. 2024; 29(4): 100146. doi: 10.1016/j.slant.2024.100146.
78. Hwang EY, Lee JH, Lim DW. Directional self-assembly of anisotropic bimetal-poly(aniline) nanostructures for rheumatoid arthritis diagnosis in multiplexing. *Anal Chim Acta*. 2021; 1174: 338699. doi: 10.1016/j.aca.2021.338699
79. Wu TH, Tsai YC, Kuo FC, et al. A microfluidic platform for detection and quantification of two biomarkers for rheumatoid arthritis. *Sens. Actuators B Chem*. 2023; 383 (2023). Doi: 10.1016/j.snb.2023.133587
80. García-Moreno C, Gómara MJ, Bleda MJ, et al. Development of a multiplex assay based on chimeric citrullinated peptides as proof of concept for diagnosis of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0215927. doi: 10.1371/journal.pone.0215927.
81. Chen KY, Tsai YC, Kuo FC, et al. A portable optical detection system for rapid quantification of two rheumatoid arthritis biomarkers. *Anal Chim Acta*. 2025; 1336: 343493. doi: 10.1016/j.aca.2024.343493.
82. Renger F, Bang H, Feist E, et al. Immediate determination of ACPA and rheumatoid factor--a novel point of care test for detection of anti-MCV antibodies and rheumatoid factor using a lateral-flow immunoassay. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(3): R120. doi: 10.1186/ar3057.
83. Zandman-Goddard G, Soriano A, Gilburd B, et al. A novel bedside test for ACPA: the CCPoint test is moving the laboratory to the rheumatologist's office. *Immunol Res*. 2017; 65(1): 363-368. doi: 10.1007/s12026-016-8846-2.
84. Laborde CM, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Contribution of Multiplex Immunoassays to Rheumatoid Arthritis Management: From Biomarker Discovery to Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2020; 10(4): 202. doi: 10.3390/jpm10040202.
85. Todd DJ, Knowlton N, Amato M, et al. Erroneous augmentation of multiplex assay measurements in patients with rheumatoid arthritis due to heterophilic binding by serum rheumatoid factor. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(4): 894-903. doi: 10.1002/art.30213
86. van Heemst J, Trouw LA, Nogueira L, et al. An investigation of the added value of an ACPA multiplex assay in an early rheumatoid arthritis setting. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17: 276. doi: 10.1186/s13075-015-0786-z.
87. Tighe PJ, Ryder RR, Todd I, Fairclough LC. ELISA in the multiplex era: potentials and pitfalls. *Proteomics Clin Appl*. 2015; 9(3-4): 406-22. doi: 10.1002/prca.201400130.
88. Savvateeva E, Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, et al. Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021; 58(1): 17-28. doi: 10.1080/10408363.2020.1775545.
89. Jacobs JFM, Bossuyt X. Standardization and harmonization of autoimmune diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(10): 1563-1567. doi: 10.1515/cclm-2018-0807.
90. Van Hoovels L, Studenic P, Sieghart D, et al. Impact of autoimmune serology test results on RA classification and diagnosis. *J Transl Autoimmun*. 2022; 5: 100142. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100142
91. Bizzaro N, Pregnotato F, van Boekel MA, et al. Preliminary evaluation of the first international reference preparation for anticitrullinated peptide antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(8): 1388-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200693.
92. Van Hoovels L, Studholme L, Vander Cruyssen B, et al. Standardization of ACPA tests: evaluation of a new candidate reference preparation. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81(10): 1379-1384. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221849.
93. Monogioudi E, Martos G, Hutu DP, et al. Standardization of autoimmune testing — is it feasible? *Clin Chem Lab Med*. 2018; 56(10): 1734-1742. doi: 10.1515/cclm-2017-1077.
94. Pineda-Sic RA, Vega-Morales D, Santoyo-Fexas L, et al. Are the cut-offs of the rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody different to distinguish rheumatoid arthritis from their primary differential diagnoses? *Int J Immunogenet*. 2024; 51(1): 1-9. doi: 10.1111/iji.12643.
95. Fierz W, Bossuyt X. Likelihood Ratios as Value Proposition for Diagnostic Laboratory Tests. *J Appl Lab Med*. 2020; 5(5): 1061-1069. doi: 10.1093/jalm/jfaa064.

96. Fierz W, Bossuyt X. Likelihood Ratio Approach and Clinical Interpretation of Laboratory Tests. *Front Immunol*. 2021; 12: 655262. doi: 10.3389/fimmu.2021.655262.
97. Vandebek D, Lodewijckx E, Van Hoovels L, et al. Integrating pretest probability for rheumatoid arthritis with likelihood ratios of RF and ACPA to improve clinical utility of rheumatoid arthritis autoantibody testing. *Clin Chim Acta*. 2025; 564: 119928. doi: 10.1016/j.cca.2024.119928.
98. Steiner G, Verschueren P, Van Hoovels L, et al. Classification of rheumatoid arthritis: is it time to revise the criteria? *RMD Open*. 2024; 10(2): e003851. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003851.
99. Bossuyt X. Anticitrullinated protein antibodies: taking into account antibody levels improves interpretation. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(9): e33. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-211039.
100. Tenstad HB, Nilsson AC, Dellgren CD, et al. Predictive values of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in relation to serological aspects of the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2020; 49(1): 18-20. doi: 10.1080/03009742.2019.1609079.
101. Van Hoovels L, Vander Cruyssen B, Sieghart D, et al. Multicentre study to improve clinical interpretation of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein/peptide antibodies test results. *RMD Open*. 2022; 8(1): e002099. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002099.
102. Steiner G, Van Hoovels L, Csige D, et al. Should ACR/EULAR criteria be revised changing the RF and ACPA scores? *Autoimmun Rev*. 2024; 23(1): 103421. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103421.

Информация об авторах

Семченко Даниил Андреевич — студент, 6 курс, лечебный факультет, Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5942-9135>; e-mail: gtable@bk.ru

Смирнова Кристина Сергеевна — студент, 6 курс, факультет-институт клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5802-1099>; e-mail: smirnovakristinka@yandex.ru

Низамова Лилия Анваровна — студент, 6 курс, педиатрический факультет, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7740-1707>; e-mail: lilinizamova2002@yandex.ru

Назаренко Полина Евгеньевна — студент, 6 курс, факультет-институт клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8212-7800>; e-mail: gus19polin@gmail.com

Мартыанова Елена Владимировна — студент, 6 курс, медицинский факультет, Чувашский государственный медицинский университет имени И.Н. Ульянова, г. Чебоксары; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9196-8747>; e-mail: Mar_EL_V@mail.ru

Гребенюк Алиса Сергеевна — студент, 6 курс, лечебный факультет, Тверской государственный медицинский университет, г. Тверь; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4749-2889>; e-mail: bbbaaa2013@mail.ru

Исмагов Абдулло Хабибуллович — студент, 6 курс, лечебный факультет, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, г. Воронеж; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7022-3132>; e-mail: ismatov19.01@gmail.com

Соловова Мария Сергеевна — студент, 6 курс, факультет-институт клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8951-964X>; e-mail: solmasha04@mail.ru

Кудрявцева Нина Геннадьевна — студент, 5 курс, лечебный факультет, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6602-072X>; e-mail: nina.kudryavtseva.2002@mail.ru

Игнатенко Виктория Евгеньевна — студент, 5 курс, факультет-институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5997-0718>; e-mail: vika.pi4inegina@yandex.ru

Романенко Ксения Семёновна — студент, 5 курс, педиатрический факультет, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6259-3867>; e-mail: ksyu.romanenko.02@bk.ru

Корнева Екатерина Сергеевна — студент, 6 курс, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7283-3203>; e-mail: korekacer@yandex.ru

Author information

Daniil A. Semchenko — student, 6th year, Faculty of General Medicine, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5942-9135>; e-mail: gtable@bk.ru

Kristina S. Smirnova — student, 6th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5802-1099>; e-mail: smirnovakristinka@yandex.ru

Liliya A. Nizamova — student, 6th year, Faculty of Pediatrics, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-7740-1707>; e-mail: lilinizamova2002@yandex.ru

Polina E. Nazarenko — student, 6th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8212-7800>; e-mail: gus19polin@gmail.com

Elena V. Martyanova — student, 6th year, Faculty of Medicine, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9196-8747>; e-mail: Mar_EL_V@mail.ru

Alisa S. Grebenyuk — student, 6th year, Faculty of General Medicine, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4749-2889>; e-mail: bbbaaa2013@mail.ru

Abdullo Kh. Ismatov — student, 6th year, Faculty of General Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7022-3132>; e-mail: ismatov19.01@gmail.com

Maria S. Solovova — student, 6th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8951-964X>; e-mail: solmasha04@mail.ru

Nina G. Kudryavtseva — student, 5th year, Faculty of General Medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-6602-072X>; e-mail: nina.kudryavtseva.2002@mail.ru

Viktoria E. Ignatenko — student, 5th year, Faculty-Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5997-0718>; e-mail: vika.pi4inegina@yandex.ru

Kseniya S. Romanenko — student, 5th year, Faculty of Pediatrics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-6259-3867>; e-mail: ksyu.romanenko.02@bk.ru

Ekaterina S. Korneva — student, 6th year, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7283-3203>; e-mail: korekacer@yandex.ru

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author