

RHEUMATOLOGY OF KAZAKHSTAN
Scientific and practical specialized journal

ҚАЗАҚСТАН РЕВМАТОЛОГИЯСЫ

Ғылыми-практикалық мамандандырылған журнал

№1 | 2025



QCR

Республиканское общественное объединение
КАЗАХСКАЯ КОЛЛЕГИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС РЕВМАТОЛОГОВ КАЗАХСТАНА

2025

11-12 апреля
АЛМАТЫ

Место проведения:
Алматы,
ул. Тимирязева, 42, к 10,
отель «Best Western
Plus Atakent
Park Hotel»

Организатор: Казахская коллегия ревматологии (QCR)
при поддержке Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

АО «Научно-исследовательский институт
кардиологии и внутренних болезней»

Республиканский ревматологический центр



№1, 2025

МАТЕРИАЛЫ VIII КОНГРЕССА РЕВМАТОЛОГОВ КАЗАХСТАНА

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Анализ работы ревматологического центра Туркестанской области. <i>Г.А. Тогизбаев, А.М. Байдувалиев, Ж.Б. Дильдабеков, Д.И. Медеуов, Р.Б. Ибрагимова, А.М. Нурымбетова, З.С. Ауелбекова</i>	6
Деятельность ревматологического центра Центрально-Казахстанского региона Республики Казахстан. <i>Б.Р. Тулегенова, К.Т. Абдрахманов, Р.Т. Ишигов, Г.А. Тогизбаев, А.А. Шалыгина, А.Р. Алина</i>	8
Анализ деятельности ревматологического центра области Абай. <i>Г.А. Тогизбаев, Р.Л. Иванова, Б.Б. Жандарбекова, Г.Н. Танатарова, Н.Б. Омаров, Р.К. Кикимбаева, А.Ш. Каскабаева, М.В. Горемыкина, Г.К. Капанова, А.К. Бекишева, А.Д. Кабышева, А.С. Бейсенгазинова</i>	12

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ

Системная красная волчанка у взрослых	13
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Значение электронного здравоохранения для самоконтроля активности ревматоидного артрита: возможности, перспективы, преимущества и недостатки. <i>М.В. Горемыкина, Т.К. Серикова, Э.Б. Караканова, А.Б. Бакытова, Д.С. Сейтхан, С.К. Саттыбаева</i>	52
Диагностическое и прогностическое значение растворимых адгезионных молекул и иммунологических показателей при поражении почек у больных системной красной волчанкой. <i>Х.Ш. Айбергенова, Х.Т. Мирахмедова</i>	61
Клинико-лабораторные признаки поражения почек при системной красной волчанке. <i>А.Т. Мамасаидов, К.М. Исманов</i>	68
Айкуне у пациентов сенильным остеопорозом в комплексной реабилитации. <i>Е.П. Демин</i>	71
Клинико-лабораторные проявления люпус-гепатита. <i>А.Т. Мамасаидов, Ф.К. Мамасаидов</i>	79
Значение анти-Carр антител в ранней диагностике ревматоидного артрита и прогнозировании течения заболевания. <i>Х.Т. Мирахмедова, М.Р. Рахимова</i>	82

Значение анти-CarP антител в ранней диагностике ревматоидного артрита и прогнозировании течения заболевания

Для цитирования:

Х.Т. Мирахмедова, М.Р. Рахимова. Значение анти-CarP антител в ранней диагностике ревматоидного артрита и прогнозировании течения заболевания. Ревматология Казахстана. 2025; 1: 82-87

Х.Т. Мирахмедова, М.Р. Рахимова

Ташкентская Медицинская Академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, поражающее преимущественно суставы и приводящее к их разрушению и потере функции. В данном исследовании изучена клинико-диагностическая и прогностическая значимость анти-CarP антител при раннем ревматоидном артрите. Проведено сравнение диагностической ценности анти-CarP с традиционными маркерами, такими как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Оценены чувствительность и специфичность анти-CarP, а также их связь с показателями активности заболевания (DAS28, HAQ), воспалительными маркерами (СОЭ, СРБ) и рентгенологическими изменениями (по шкале Ларсена и Sharp). Полученные результаты позволяют определить значимость анти-CarP антител в ранней диагностике и прогнозировании течения ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анти-CarP антитела, ревматоидный фактор, диагностика, прогноз, воспалительные маркеры.

Аннотациясы: Ревматоидты артрит (РА) – негізінен буындарды зақымдайтын, олардың бұзылуына және функциясын жоғалтуына алып келетін созылмалы аутоиммундық қабыну ауруы. Осы зерттеуде ерте ревматоидты артрит кезінде анти-CarP антиденелерінің клиникалық-диагностикалық және болжамдық маңызы зерттелді. Анти-CarP-тің диагностикалық құндылығы дәстүрлі маркерлермен, яғни ревматоидты фактор (РФ) және циклдік цитруллинделген пептидке қарсы антиденелермен (АЦЦП) салыстырылды. Анти-CarP-тің сезімталдығы мен ерекшелігі, сондай-ақ оның ауру белсенділігінің көрсеткіштерімен (DAS28, HAQ), қабыну маркерлерімен (СОЭ, СРБ) және рентгенологиялық өзгерістермен (Ларсен және Sharp шкаласы бойынша) байланысы бағаланды. Алынған нәтижелер анти-CarP антиденелерінің ревматоидты артритті ерте диагностикалау және оның болжамын жасау үшін маңыздылығын анықтауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: ревматоидты артрит, анти-CarP антиденелері, ревматоидты фактор, диагностика, болжам, қабыну маркерлері.

The significance of anti-carp antibodies in the early diagnosis of rheumatoid arthritis and disease prognosis

H.T. Mirakhmedova, M.R. Rakhimova

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease that primarily affects the joints, leading to their destruction and loss of function. This study investigates the clinical, diagnostic, and prognostic significance of anti-CarP antibodies in early rheumatoid arthritis. The diagnostic value of anti-CarP was compared with traditional markers such as rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (ACPA) antibodies. Sensitivity and specificity of anti-CarP were assessed, along with their correlation with disease activity scores (DAS28, HAQ), inflammatory markers (ESR, CRP), and radiographic changes (Larsen and Sharp scores). The obtained results highlight the importance of anti-CarP antibodies in the early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, anti-CarP antibodies, rheumatoid factor, diagnosis, prognosis, inflammatory markers.

Сведения об авторе:

Мирахмедова Хилола Тухтасиновна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1, Ташкентская медицинская академия, главный консультант по ревматологии МЗРУз, Республика Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фарабий, 2, e-mail: hilola_mirakhmedova@mail.ru Моб. тел.: +998901881932 <https://orcid.org/0000-0001-5074-2107>

М.Р. Рахимова, базовый докторант по направлению «Внутренние болезни», Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, 100109, г. Ташкент, ул. Фарабий, 2, e-mail: mrahimova930@gmail.com Моб.тел.: +998770164460 <https://orcid.org/0009-0009-0734-1717>

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся эрозивно-деструктивным поражением суставов, что приводит к их деформации и утрате функции [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность РА в популяции составляет около 0,5–1%, причем женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины [2]. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза РА, его ранняя диагностика остается сложной задачей. Это связано с полиморфностью начальных клинических проявлений и отсутствием единого высокоспецифичного биомаркера [3]. Традиционно для диагностики РА используются ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Однако, хотя АЦЦП обладают высокой специфичностью (~98%), они не всегда выявляются на ранних стадиях болезни [4]. В последние годы большое внимание уделяется антителам к карбамилированным белкам (анти-CarP), которые могут присутствовать как у АЦЦП-положительных, так и у АЦЦП-отрицательных пациентов с РА [5]. Исследования показывают, что наличие анти-CarP антител связано с более выраженными эрозивными изменениями суставов и более тяжелым течением болезни [6]. Это делает анти-CarP перспективным биомаркером для ранней диагностики и прогноза РА. Согласно последним рекомендациям EULAR 2020, лечение пациентов с РА должно быть индивидуализировано с учетом серологического статуса, активности заболевания (DAS28) и наличия прогностически неблагоприятных факторов [7]. Интеграция анти-CarP в диагностические алгоритмы РА может повысить чувствительность выявления заболевания, особенно у серонегативных пациентов [8].

Таким образом, дальнейшее изучение диагностической и прогностической значимости анти-CarP при РА представляется важной задачей современной ревматологии [9]. Это исследование направлено на оценку диагностической и прогностической значимости анти-CarP при раннем ревматоидном артрите (РА) путем анализа его корреляции с индексами активности

заболевания (DAS28), воспалительными маркерами (СОЭ, СРБ) и рентгенологическими повреждениями (оценки по Ларсену и Шарпу). Мы выдвигаем следующие гипотезы: анти-CarP является надежным биомаркером для дифференциации серонегативных пациентов с РА; высокие уровни анти-CarP коррелируют с большей тяжестью заболевания и выраженным разрушением суставов; включение анти-CarP в стандартные диагностические панели РА способствует раннему выявлению заболевания и улучшению стратификации риска.

Материалы и методы

Это проспективное обсервационное исследование проводилось в Многопрофильной клинической больнице Ташкентской медицинской академии в период с марта 2024 года по декабрь 2024 года. Всего в исследовании приняли участие 160 человек, которые были разделены на четыре группы: группа 1 (n=80): пациенты с ранним РА, РФ+ и АСРА+; группа 2 (n=40): пациенты с ранним РА, РФ- и АСРА-; группа 3 (n=20): здоровые контрольные лица; Группа 4 (n=20): пациенты с псориатическим артритом.

Критерии включения. Участники должны были соответствовать следующим критериям: диагноз РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 года; продолжительность заболевания до 12 месяцев; возраст от 18 до 65 лет; отсутствие предшествующей иммуносупрессивной терапии.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с другими аутоиммунными заболеваниями (например, системной красной волчанкой); хроническими инфекциями (например, гепатитом В/С, туберкулезом); тяжелыми сопутствующими заболеваниями, влияющими на иммунную функцию, онкологическими заболеваниями; острыми воспалительными и инфекционными заболеваниями.

Биомаркеры и клинические оценки. Лабораторные исследования проводились с использованием коммерческих ELISA-наборов (CUSABIO Biotech, Китай) и включали: Анти-CarP (U/мл); Ревматоидный фактор (РФ, IU/мл); Антитела к циклическому цитруллинированному

пептиду (АСРА, IU/мл); Скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) (анализ по методу Вестергрена); С-реактивный белок (СРБ, мг/л) (анализ с использованием иммунотурбидиметрического метода). Активность заболевания оценивалась с использованием индекса DAS28. Функциональные нарушения анализировались с помощью опросника оценки здоровья (HAQ). Рентгенологическая оценка повреждений суставов проводилась по шкалам Ларсена и Шарпа на основе стандартных рентгеновских снимков кистей и стоп.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS v.26 (IBM, США). Нормальность распределения данных проверялась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Применялись следующие статистические тесты: t-критерий Стьюдента для нормально распределенных количественных переменных; U-критерий Манна-Уитни для непараметрических переменных; критерий хи-квадрат (χ^2) для категориальных данных; корреляционный анализ Пирсона для оценки взаимосвязи анти-CarP с клиническими параметрами; анализ кривых характеристик (ROC-analysis) для определения диагностической точности анти-CarP, с расчетом площади под кривой (AUC); многофакторный регрессионный анализ для выявления независимых пре-

дикторов прогрессирования заболевания; значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Дизайн исследования обеспечивал 80% статистическую мощность для выявления значимых различий между группами.

Результаты

Демографические и клинические характеристики: в исследование было включено 160 участников. Средний возраст составил $52,5 \pm 9,1$ года, при этом 60% участников были женщины, а 40% – мужчины. Продолжительность симптомов РА варьировала от 3 до 12 месяцев. Статистически значимой разницы в возрасте между группами не выявлено ($p = 0,321$), тогда как продолжительность заболевания значительно различалась ($p < 0,001$) (табл. 1).

Анализ биомаркеров. Уровни сывороточных биомаркеров значительно различались между группами ($p < 0,001$ для всех сравнений). У пациентов с РФ- и АСРА-негативным РА уровни анти-CarP были значительно выше, чем у здоровых контрольных лиц ($30,7 \pm 9,3$ IU/мл против $2,5 \pm 1,1$ IU/мл, $p < 0,001$). Это указывает на то, что анти-CarP может служить ключевым диагностическим и прогностическим маркером, особенно в случаях серонегативного РА.

Подробные данные по уровням биомаркеров представлены в табл. 2.

Таблица 1. Демографические характеристики участников исследования

Параметр	Группа 1 (РФ+ АСРА+)	Группа 2 (РФ- АСРА-)	Группа 3 (Здоровые)	Группа 4 (ПсА)	р-значение
Возраст (годы)	$52,5 \pm 9,1$	$50,8 \pm 8,5$	$48,3 \pm 7,6$	$51,2 \pm 8,2$	0,321
Женщины (%)	60%	65%	50%	60%	0,423
Продолжительность заболевания (мес.)	$9,8 \pm 3,2$	$5,4 \pm 2,9$	Н/Д	$9,2 \pm 3,0$	<0,001

Примечание: Н/Д – не применяется (не актуально)

Таблица 2. Уровни биомаркеров в различных группах исследования

Биомаркер	Группа 1 (РФ+ АСРА+)	Группа 2 (РФ- АСРА-)	Группа 3 (Здоровые)	Группа 4 (ПсА)	р-значение
СОЭ (мм/ч)	$32,5 \pm 9,8$	$28,7 \pm 8,6$	$15,4 \pm 4,9$	$19,2 \pm 6,1$	<0,001
СРБ (мг/л)	$8,2 \pm 3,5$	$7,1 \pm 3,2$	$2,5 \pm 1,3$	$3,8 \pm 1,9$	<0,001
РФ (IU/мл)	$42,3 \pm 14,7$	$5,2 \pm 3,1$	$2,1 \pm 1,0$	$3,5 \pm 1,4$	<0,001
АСРА (IU/мл)	$48,7 \pm 15,2$	$6,3 \pm 2,8$	$1,8 \pm 0,9$	$2,7 \pm 1,2$	<0,001
Анти-CarP (IU/мл)	$35,9 \pm 10,5$	$30,7 \pm 9,3$	$2,5 \pm 1,1$	$5,2 \pm 2,3$	<0,001

Таблица 3. Сравнительная диагностическая эффективность биомаркеров при РА

Биомаркер	AUC	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Анти-CarP	0,77	82,5	76,8
РФ	0,84	87,2	78,5
АСРА	0,81	85,6	79,2
Комбинированный тест	0,89	91,0	82,4

Активность заболевания и повреждение суставов. Индекс DAS28 был значительно выше у пациентов РФ+ АСРА+ ($5,8 \pm 1,2$) по сравнению с пациентами РФ- АСРА- ($5,4 \pm 1,1$, $p = 0,045$), что свидетельствует о более активном течении заболевания в серопозитивной группе.

Дополнительный анализ подгрупп показал, что у пациентов с положительным анти-CarP уровни воспалительных маркеров (СОЭ и СРБ) были значительно выше, чем у пациентов с отрицательным анти-CarP при РА ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что анти-CarP может быть маркером более агрессивных фенотипов заболевания.

Диагностическая чувствительность и специфичность

Анализ ROC-кривых. Для дополнительной оценки диагностической ценности анти-CarP была проведена сравнительный ROC-анализ с РФ и АСРА. Полученные результаты: Анти-CarP: AUC = 0,77, чувствительность = 82,5%, специфичность = 76,8%; РФ: AUC = 0,84, чувствительность = 87,2%, специфичность = 78,5%; АСРА: AUC = 0,81, чувствительность = 85,6%, специфичность = 79,2%.

Сравнительный анализ биомаркеров. Хотя РФ и АСРА показали несколько более высокую диагностическую точность, анти-CarP продемонстрировал значительный диагностический потенциал, особенно у пациентов с серонегативным РА, где традиционные биомаркеры не дают надежных результатов. Комбинированное тестирование: Совместное использование анти-CarP, РФ и АСРА улучшило диагностическую точность (AUC = 0,89) по сравнению с отдельными биомаркерами. Клинические последствия: включение анти-CarP в рутинное тестирование на РА может способствовать ранней диагностике и стратификации риска, особенно у пациентов с отрицательными РФ и АСРА. Сравнение с другими перспективными

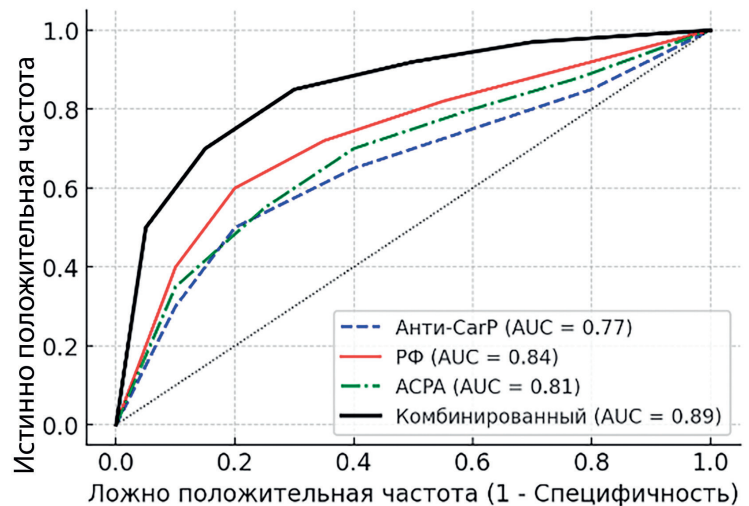


Рисунок 1. Анализ ROC-кривых: сравнение Anti-CarP, РФ и АСРА

биомаркерами: роль анти-CarP при РА должна быть дополнительно изучена в сочетании с другими воспалительными биомаркерами, такими как VEGF и IL-6, которые могут обладать дополнительной прогностической ценностью.

Визуализация и статистическая интерпретация. ROC-кривые для анти-CarP, РФ и АСРА представлены на рисунке 1, где наглядно демонстрируется их диагностическая эффективность.

Табл. 3 суммирует показатели чувствительности, специфичности и прогностической значимости этих биомаркеров.

Анализ истинно- и ложноположительных/отрицательных результатов. Для оценки диагностической эффективности анти-CarP были рассчитаны значения истинно положительных (TP), ложноположительных (FP), истинно отрицательных (TN) и ложноотрицательных (FN) случаев на основе ROC-анализа: Истинно положительные (TP): пациенты с РА, правильно идентифицированные по положительному анти-CarP ($n = 66$, 55,0%). Ложноположительные (FP): здоровые или пациенты

с псориатическим артритом (ПсА), ошибочно классифицированные как РА ($n = 14$, 11,7%). Истинно отрицательные (TN): здоровые и пациенты с ПсА, правильно идентифицированные как негативные по РА ($n = 56$, 46,7%). Ложноотрицательные (FN): пациенты с РА, ошибочно классифицированные как отрицательные по анти-CarP ($n = 24$, 20,0%). Положительная прогностическая ценность (PPV) анти-CarP составила 82,5%. Отрицательная прогностическая ценность (NPV) составила 76,8%.

Эти результаты подтверждают роль анти-CarP в дифференциации РА от других состояний, особенно в сложных диагностических случаях.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что анти-CarP играет вспомогательную роль, а не является самостоятельным маркером. В случаях, когда РФ и АСРА отрицательны, тестирование на анти-CarP может повысить диагностическую точность и помочь в выборе ранней стратегии вмешательства.

ROC-анализ показал, что анти-CarP имел AUC = 0,77 (95% ДИ: 0,72–0,81, $p < 0,001$), что указывает на умеренно-высокую диагностическую точность.

Оптимальное пороговое значение для анти-CarP составило 32,4 IU/мл, при этом: чувствительность = 82,5%; специфичность = 76,8%; точность (Precision) = 80,2%.

Эти результаты подтверждают, что анти-CarP является полезным диагностическим биомаркером для дифференциации пациентов с РА от здоровых лиц и пациентов с псориатическим артритом. Кроме того, его роль в прогнозировании повреждения суставов и прогрессирования заболевания подтверждает потенциальную клиническую значимость в раннем выявлении и стратификации риска у пациентов с РА.

Обсуждение

Сравнение с предыдущими исследованиями. Наше исследование выявило значительное повышение уровня антител анти-CarP у пациентов с серонегативным РА по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$), что подтверждает его диагностическую значимость. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований: Verheul et al. (2018) [10] и Shi et al. (2019) [11] установили сильную

корреляцию между анти-CarP и прогрессированием РА. Van Delft et al. (2021) [12] подтвердили прогностическую ценность анти-CarP в предсказании повреждения суставов. Однако наше исследование не соответствует данным Jansen et al. (2020), которые не выявили значимой корреляции. Эти расхождения подчеркивают необходимость дальнейших исследований в рамках стандартизированных многоцентровых испытаний.

Важно отметить, что предыдущие исследования в основном изучали роль анти-CarP при позднем РА, в то время как наше исследование фокусируется на раннем РА, что делает его уникальным и клинически значимым.

Клинические и диагностические последствия. Улучшенное раннее выявление: рутинное тестирование на анти-CarP может улучшить диагностику РА, особенно у серонегативных пациентов. Дополняющая роль: анти-CarP не заменяет РФ и АСРА, а служит дополнением к стандартным серологическим тестам. Стратификация риска: интеграция анти-CarP с РФ и АСРА повышает предсказательную точность диагностики РА. Персонализация терапии: пациенты с положительным анти-CarP, даже при отрицательных РФ и АСРА, могут нуждаться в более ранней агрессивной терапии. Принятие клинических решений: с учетом корреляции анти-CarP с тяжестью заболевания, его тестирование может помочь ревматологам идентифицировать пациентов, которым необходима интенсивная терапия с самого начала. Сравнение с другими биомаркерами: РФ и АСРА остаются золотым стандартом, однако сравнение анти-CarP с VEGF и IL-6 может укрепить его клиническую роль в лечении РА. Включение в диагностические протоколы: будущие клинические рекомендации должны учитывать анти-CarP как дополнительный тест, особенно у пациентов без традиционных серологических маркеров.

Преимущества и ограничения исследования. Преимущества: четко определенная когорта пациентов; комплексный анализ биомаркеров; статистическое моделирование с высокой точностью; сравнение с альтернативными воспалительными биомаркерами. Ограничения: одноцентровое исследование; короткий

период наблюдения; отсутствие оценки ответа на лечение;

Направления будущих исследований. Будущие исследования должны оценить роль анти-CarP в выборе терапии (DMARDs и биологических препаратов). Провести многоцентровые исследования для подтверждения полученных данных. Определить стандартизированные пороговые значения анти-CarP для клинической практики. Изучить долгосрочное прогностическое значение анти-CarP при прогрессировании РА. Сравнить анти-CarP с VEGF и IL-6 для выявления его клинической значимости. Оценить его роль в предсказании ответа на лечение у серонегативных пациентов с РА. Разработать мультибиомаркерные панели, включающие анти-CarP, РФ, АСРА и другие воспалительные маркеры.

Заключение

Данное исследование подчеркивает диагностическую и прогностическую значимость анти-CarP при ревматоидном артрите. Анти-CarP является надежным биомаркером ранней диагностики РА, особенно у пациентов, отрицательных по РФ и АСРА. Высокий уровень анти-CarP коррелирует с выраженным разрушением суставов, что подтверждается оценками Ларсена и Шарпа. Анти-CarP тесно связан с маркерами активности заболевания (DAS28, СОЭ, СРБ), что подтверждает его роль в патогенезе РА. Анализ ROC-кривых показывает, что анти-CarP обладает умеренно-высокой диагностической точностью (AUC = 0,77, чувствительность = 82,5%, специфичность = 76,8%), что подтверждает целесообразность его включения в диагностические панели РА.

Список литературы

- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., ... & van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2020 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685–699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655> (smolen)1136/annrheumdis-2019-216655
- van der Woude, D., & van der Helm-van Mil, A. H. M. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*, 320(13), 1360–1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Nishimura, K., Sugiyama, D., Kogata, Y., Tsuji, G., Nakazawa, T., Kawano, S., ... & Morinobu, S. (2018). Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 146(11), 797–808. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008>
- Luo, H., Pan, X., & Zhu, L. (2021). The role of anti-carbamylated protein antibodies in rheumatoid arthritis and associated comorbidities: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 90, 107159. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107159>
- Trouw, L. A., & Mahler, M. (2020). Closing the serological gap: Promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 19(12), 102507. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102507>
- Kay, J., & Upchurch, K. S. (2018). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*, 57(suppl_6), vi5–vi9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key193>
- Burmester, G. R., Pope, J. E., & Cutolo, M. (2019). Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 393(10186), 2338–2348. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 389(10086), 2328–2337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-)
- Verheul, M.K., Yee, A., Seaman, A., van der Woude, D., Trouw, L.A., Huizinga, T.W.J., Toes, R.E.M., & Sokolove, J. (2018). Identification of carbamylated alpha 1 anti-trypsin (A1AT) as an antigenic target of anti-CarP antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical & Translational Immunology*, 7(1), e1017. <https://doi.org/10.1155/2019/6363086>
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, Toes RE, Trouw LA. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Apr;73(4):780-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204154. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24336334. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204154
- Van Delft, L. M. M., Valkenet, K., Slooter, A. J. C., & Veenhof, C. (2021). Family participation in physiotherapy-related tasks of critically ill patients: A mixed methods systematic review. *Journal of Critical Care*, 62, 49–57. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.11.014