

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

РЕКОМЕНДОВАНО

Ассоциацией «Федерация
лабораторной медицины»

Вице-президент, д.м.н., заведующий
лабораторным отделом ГБУЗ «НИИ
скорой помощи им. Н.В.

Склифосовского ДЗМ», заведующий
кафедрой КЛД с курсом

лабораторной иммунологии ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России

_____ М.А. Годков
_____ 2024 г.



**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ
АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Методические рекомендации № 44

Москва
2024

УДК 616.72
ББК 55.5
Л12

Учреждение разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторы:

Александрова Е. Н. – д. м. н., заведующий лабораторией клинической иммунологии ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ»;

Новиков А. А. – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ»;

Лукина Г. В. – д. м. н., профессор, заведующий отделом ревматологии ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ»;

Носкова К. К. – к. м. н., заведующий отделом научных и клинических лабораторных исследований ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ».

Рецензенты:

Казаков С. П. – д. м. н., начальник центра клинической лабораторной диагностики, главный лаборант ФГБУ «ГВКГ имени Н. Н. Бурденко» Минобороны России, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и патологической анатомии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики;

Загребнева А. И. – к. м. н., руководитель Межкрупного ревматологического центра, заведующий отделением ревматологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист ревматолог Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры общей терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Лабораторная диагностика системных аутоиммунных ревматических заболеваний: методические рекомендации / сост. Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Г. В. Лукина [и др.]. – М.: ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ», 2024. – 40 с.

Методические рекомендации адресованы специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, врачам клинической лабораторной диагностики, ревматологам, терапевтам, врачам общей практики.

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Ассоциацией «Федерация лабораторной медицины» (Протокол № 11/1 от 17.07 2024 г.) рекомендовать методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

ISBN:

© ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2024
© Коллектив авторов, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. АУТОАНТИТЕЛА ПРИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	9
ГЛАВА 2. МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.....	12
ГЛАВА 3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИНУКЛЕАРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ.....	13
3.1. Общая характеристика антинуклеарных антител.....	13
3.2. Системная красная волчанка.....	21
3.3. Системная склеродермия.....	23
3.4. Болезнь/синдром Шегрена.....	24
3.5. Идиопатические воспалительные миопатии.....	26
3.6. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа).....	26
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.....	27
ГЛАВА 5. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА.....	30
ГЛАВА 6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ.....	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	35
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	36

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

- ГОСТ 2.105-95 «Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам»;
- ГОСТ 7.9-95 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования»;
- ГОСТ 7.0-99 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения»;
- ГОСТ 7.32-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления»;
- ГОСТ ИСО 8601-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования»;
- ГОСТ 7.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления»;
- ГОСТ 7.60-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения»;
- ГОСТ Р 7.0.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления»;
- ГОСТ Р 7.0.4-2006 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления»;
- ГОСТ Р 7.0.49-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения»;
- ГОСТ Р 7.0.53-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление»;
- ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»;
- ГОСТ Р 7.0.12-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила».

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания
РА – ревматоидный артрит
СКВ – системная красная волчанка
ССД – системная склеродермия
БШ/СШ – болезнь/синдром Шегрена
ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии
СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани
АФС – антифосфолипидный синдром
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АНЦА-СВ – системные васкулиты, связанные с АНЦА
T_{reg}, Tr1 – регуляторные Т-клетки
Th – T-helper (Т-хелперные клетки)
Tfh – T-follicular helper cells (фолликулярные Т-хелперные клетки)
TNF- α – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)
IL – interleukin (интерлейкин)
IFN – interferon (интерферон)
BAFF/BLyS – B-cell activation factor/B-lymphocyte stimulator (В-клеточный активационный фактор/В-лимфоцитарный стимулятор)
CD40L – CD40 Ligand (лиганд рецептора CD40)
TLR – Toll-like receptor (Toll-подобные рецепторы)
NLR – NOD-like receptor (NOD- подобные рецепторы)
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
РНК – рибонуклеиновая кислота
Ig – иммуноглобулин
АНА – антинуклеарные антитела
РФ – ревматоидный фактор
АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам
аФЛ – антифосфолипидные антитела
ДЧ – диагностическая чувствительность
ДЧ – диагностическая специфичность
ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)
ОПОР – отношение правдоподобия отрицательного результата теста
ОППР – отношение правдоподобия положительного результата теста
ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата теста
ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата теста
ROC – receiver operating characteristic (характеристическая кривая, отражающая зависимость частоты истинно положительных результатов от частоты ложно положительных результатов)
ППК – площадь под ROC-кривой
АНФ – антинуклеарный фактор
а – антитела
дс – двуспиральная
Sm – антиген Smith
РНП – рибонуклеопротеин
SS-A/Ro – антиген SS-A/Ro (Robert)

SS-B/La – антиген SS-B/La (Lane)
RibP – ribosomal protein P (рибосомальный белок P)
ВА – волчаночный антикоагулянт
КЛ – кардиолипин
 β 2-ГПИ – β 2-гликопротеин I
C1q – C1q-компонент комплемента
АЦА – антицентромерные антитела
Scl-70 – антиген Scl-70 (топоизомераза I)
Th/To – антиген Th/To
PM-Scl – антиген PM-Scl
Ku – антиген Ku
тРНК – транспортная РНК
Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Ha, Zo – аминоксилсинтетазы тРНК
SRP – signal recognition particle (частицы сигнального распознавания)
Mi-2 – nucleosome remodeling deacetylase (деацетилаза, ремодулирующая нуклеосомы)
MDA5 – melanoma differentiation-associated protein 5 (белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы)
TIF1 γ – transcription intermediary factor-1 γ (транскрипционный промежуточный фактор 1)
SAE – small ubiquitin-like modifier activating enzyme (фермент, активирующий SUMO - малый убиквитин-подобный модификатор)
NXP2 – nuclear matrix protein-2 (ядерный матриксный белок 2)
HMGCR – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы)
acN-1A – cytosolic 5'-nucleotidase 1 (цитозольная-5'- нуклеотидаза 1)
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
ц – цитоплазматический тип свечения АНЦА
ПР-3 – протеиназа-3
п – перинуклеарный тип свечения АНЦА
МПО – миелопероксидаза
ИП – иммунопреципитация
ДИД – двойная иммунодиффузия
КИЭФ – контриммуноэлекторофорез
РИА – радиоиммуноанализ
НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции
ИФА – иммуноферментный анализ
ИБ – иммуноблот
ФИА – флюоресцентный иммунный анализ
ХЛИА – хемилюминисцентный иммунный анализ
МИА – мультиплексный иммунный анализ
вчСРБ – высокочувствительный анализ СРБ
DAS – Disease Activity Score (индекс активности заболевания)
SDAI – Simplified Disease Activity Index (упрощенный индекс активности болезни)
ЭЯА – экстрагируемые ядерные антигены
ICAP – International consensus on ANA patterns (Международный консенсус по паттернам антинуклеарных антител)
НРИФ-HEp-2 – исследование АНА методом НРИФ на HEp-2-клетках
ANA – antinuclear antibody (антинуклеарные антитела)
АС – anti-cell (варианты антиклеточных паттернов АНФ)
АИГ – аутоиммунный гепатит
ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
PCNA – proliferating cell nuclear antigen (ядерный антиген пролиферирующих клеток)

HMG – high mobility group (группа хромосомных белков, участвующих в трансплантации)
 DFS – dense fine speckled (ядерный антиген, имеющий плотное мелкокрапчатое свечение)
 LEDGF – lens epithelium-derived growth factor (фактор роста эпителия хрусталика)
 CENP – centromere nucleoprotein (центромерный нуклеопротеин)
 ПБХ – первичный билиарный холангит
 PML – promyelocytic leukemia protein (белок промиелоцитарного лейкоза)
 АМА – антимитохондриальные антитела
 SMN – survival of motor neuron (белок выживаемости моторных нейронов)
 hUBF – human upstream binding factor (ядрышковый транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию РНК-полимеразой генов рибосомной РНК)
 NOR-90 – nucleolus organiser region (ядрышковые организаторы – участки хромосом, образующие ядрышко)
 LBR – lamin B receptor (рецептор ламинина В)
 Трг – translocated promoter region (транслоцированная промоторная область)
 ASMA – Anti-Smooth Muscle Antibody (антитела к гладкой мускулатуре)
 PDH – pyruvate dehydrogenase (пируват дегидрогеназа)
 OGDC – 2-oxoglutarate dehydrogenase complex (оксоглутаратдегидрогеназный комплекс)
 BCOADC – branched chain 2-oxo acid dehydrogenase complex (дегидрогеназный комплекс 2-оксикислоты с разветвленной цепью)
 IMPDH2 – inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 (инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа)
 NUMA – nuclear mitotic apparatus (ядерный митотический аппарат)
 NMP – nuclear matrix protein (белок ядерного матрикса)
 MSA – mitotic spindle apparatus (аппарат митотического веретена)
 KIF – kinesin family (семейство кинезинов)
 MKLP – mitotic kinesin-like protein (митотический кинезинподобный белок)
 MPP – M-phase phosphoprotein (фосфопротеин М-фазы)
 INCENP – inner centromere protein (внутренний центромерный белок)
 MCA – mitotic chromosomal antigen (митотический хромосомный антиген)
 ос – односпиральная
 мя – малая ядерная
 м – матричная
 CREST – C – calcinosis (кальциноз тканей), R – Raynaud's phenomenon (феномен Рейно), E – esophageal dysmotility (эзофагит), S – sclerodactyly (склеродактилия), T – telangiectasias (телеангиоэктазии)
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ИПЛ – интерстициальное поражение легких
 МСА – миозит-специфические антитела
 МАА – миозит-ассоциированные антитела
 EULAR – European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)
 SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Международное содружество клиник системной красной волчанки)
 ДМ – дерматомиозит
 ПМ – полимиозит
 ВПРИ – верхний предел референтного интервала
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 ISTH – International Society of Thrombosis and Haemostasis (Международное общество тромбозов и гемостаза)
 dRVVT – dilute Russell viper venom test (тест на время свертывания плазмы с разведенным ядом гадюки Рассела)
 ОР – относительный риск

ВВЕДЕНИЕ

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) – гетерогенная группа иммуновоспалительных болезней, включающая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ), системную склеродермию (ССД), болезнь/синдром Шегрена (БШ/СШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), антифосфолипидный синдром (АФС) и системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [1].

В основе патогенеза САРЗ лежат процессы аутоиммунитета и аутовоспаления, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа [2–4]. Ключевым компонентом патогенеза САРЗ является аутоиммунитет, формирующийся вследствие патологической активации механизмов приобретенного (адаптивного) иммунного ответа, способствующих потере иммунологической толерантности и развитию иммунных реакций в отношении нативных белков собственных тканей (аутоантигенов) с нарушением баланса иммунокомпетентных клеток в виде дефицита супрессорных регуляторных Т-клеток (T_{reg} и T_{r1}) и избыточной активации эффекторных Т-хелперных клеток (Th1, Th17, T_{fh}), которые стимулируют поликлональную пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и плазматических клеток, продукцию аутоантител, цитокинов (TNF- α , IL-1, -2, -4, -6, -10, -12, -15, -17, -21, -23, IFN- γ , BAFF/BLyS, CD40L) и образование сенсibilизированных цитотоксических Т-лимфоцитов. При САРЗ иммунный ответ направлен против множества аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, белки плазмы), что приводит к генерализованному (системному) воспалению [4–5]. Аутовоспаление, характеризующееся патологической активацией механизмов врожденного иммунитета, в том числе персистирующей активацией моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных клеток-киллеров, тучных клеток, базофилов, Toll- и NOD-подобных рецепторов (TLR и NLR), инфламмасом, гиперпродукцией интерлейкинов (IL-1, IL-18, IL-33), интерферонов (IFN- α/β), других провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов, усиливает воспаление и деструкцию тканей организма при САРЗ [4–5].

САРЗ отличаются значительной распространенностью в популяции, достигающей 5–9 %, трудностью ранней диагностики, высокой частотой коморбидных нарушений, быстрым развитием инвалидности, неблагоприятным жизненным прогнозом и высокой стоимостью лечения [2]. Прогресс в диагностике, лечении и профилактике САРЗ во многом связан с разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования широкого спектра биомаркеров (аутоантител, острофазовых белков, цитокинов, иммуноглобулинов, криоглобулинов, компонентов системы комплемента, субпопуляций лимфоцитов, показателей активации сосудистого эндотелия, продуктов метаболизма костной и хрящевой ткани; генетических, эпигенетических, транскриптомных маркеров) в крови, синовиальной жидкости, моче, биоптатах синовиальной оболочки, почек, кожи и других пораженных тканей [2, 6–7]. Лабораторные тесты, применяемые в ревматологии, позволяют получить объективную информацию о наличии и характере иммунопатологических изменений у обследуемых пациентов, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза САРЗ и эффективности проводимой терапии [2–3, 6]. Оптимальный выбор лабораторных маркеров и методов их определения обеспечивается клиническими рекомендациями и стандартами лабораторной диагностики САРЗ [8–16]. Доказано, что среди лабораторных биомаркеров САРЗ наибольшее

клиническое значение имеют органонеспецифические аутоантитела и показатели острой фазы воспаления – СОЭ и С-реактивный белок (СРБ) [8–10, 12–15, 17–22].

ГЛАВА 1. АУТОАНТИТЕЛА ПРИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Наиболее характерными признаками САРЗ являются патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органонеспецифических аутоантител. Аутоантитела – антитела (иммуноглобулины – Ig), способные взаимодействовать с антигенами собственного организма. Основными иммунологическими маркерами САРЗ служат антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антифосфолипидные антитела (аФЛ) и АНЦА. Положительные результаты определения данных аутоантител в сыворотке крови применяются в качестве лабораторных критериев диагностики САРЗ, используются для оценки активности и прогноза САРЗ; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы САРЗ; служат предикторами развития САРЗ у бессимптомных пациентов за 5–10 лет до клинической манифестации болезни [2–3, 9–15, 17–19].

Клиническая информативность исследования аутоантител в сыворотке крови определяется путем расчета операционных характеристик теста (диагностической чувствительности и специфичности – ДЧ и ДС, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов – ПЦПР и ПЦОР, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов – ОППР и ОПОР) [9–11]. При назначении лабораторных тестов следует учитывать, что первичные (скрининговые) лабораторные тесты должны обладать высокой диагностической чувствительностью, а вторичные (подтверждающие) лабораторные тесты – высокой диагностической специфичностью [12]. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), наиболее полезными для диагностики САРЗ являются лабораторные тесты с ОППР >5 и ОПОР $<0,2$; полезными – с ОППР >2 и ≤ 5 , ОПОР $>0,2$ и $\leq 0,5$; не имеющими пользы – с ОППР ≤ 2 и ОПОР $>0,5$ [11]. Клиническая информативность определения аутоантител может также оцениваться с помощью ROC-анализа по величине площади под характеристической кривой (ППК), изменяющейся от 0,5 (отсутствие диагностической ценности теста) до 1,0 (максимальная эффективность исследования) [9–10].

Рекомендуется выделение негативных, низко позитивных, умеренно позитивных и высоко позитивных уровней аутоантител в сыворотке крови, причем сыворотки с низко позитивными результатами должны быть повторно проанализированы с помощью подтверждающих тестов [12].

При определении кратности исследований аутоантител и других маркеров САРЗ необходимо учитывать следующие факторы [10]:

- стадию заболевания;
- связь аутоантител с активностью заболевания;
- прогнозирование обострения, тяжести течения, прогрессирования заболевания;
- лабораторный мониторинг проводимой терапии;
- прогнозирование эффективности терапии;
- вероятность сероконверсии аутоантител на фоне проводимой терапии;
- уровни позитивности аутоантител.

Общие рекомендации, касающиеся исследования аутоантител при САРЗ [9–10]

- Обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза САРЗ, так как отмечено нарастание частоты выявления аутоантител у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при вирусных и бактериальных инфекциях,

злокачественных новообразованиях, у здоровых родственников больных аутоиммунными заболеваниями.

- Необходимо учитывать стойкость и выраженность гиперпродукции аутоантител (при инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при САРЗ – стойкая выраженная гиперпродукция).
- Аутоантитела, специфичные только для одного САРЗ, встречаются очень редко. Для САРЗ характерно одномоментное присутствие нескольких разновидностей (профиля) аутоантител в одном образце сыворотки, причем оценка профиля аутоантител существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных маркеров (табл. 1)
- Неспецифические нарушения иммунитета (гипергаммаглобулинемия, гипериммуноглобулинемия, гипокомплементемия), а также лейкопения, лимфопения, анемия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ, увеличение концентрации СРБ в сыворотке крови могут косвенно указывать на развитие САРЗ и являются показаниями для исследования аутоантител.

Таблица 1

Стандартные профили аутоантител для диагностики САРЗ

Заболевание	Профили аутоантител
СКВ	АНФ, адсДНК, aSm, aU1РНП, aRo/SS-A, aLa/SS-B, aФЛ (IgG/IgM/IgA aКЛ, IgG/IgM/IgA aβ ₂ -ГПП, ВА), aRibP, aC1q, прямая проба Кумбса
ССД	АНФ, АЦА, aScl-70, антинуклеолярные антитела (aTh/To, aРНК-полимеразе III, aPM-Scl, aU3 РНП), aU1РНП, aKu
БШ/СШ	АНФ, aRo/SS-A, aLa/SS-B, IgM РФ
ИВМ	АНФ, антитела к аминоксилсинтетазам тРНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Ha, Zo); aSRP, aMi-2, aMDA5, aTIF1γ, aSAE, aNXP2, aHMGCRCR, aPM-Scl, aKu, aU1РНП, aRo/SS-A, aLa/SS-B, acN-1A
СЗСТ	АНФ, aU1РНП
РА	IgM/IgA РФ, АЦБ (АЦЦП, АМЦВ)
АФС	ВА, IgG/IgM aКЛ, IgG/IgM aβ ₂ -ГПП
АНЦА-СВ	цАНЦА/aГПР-3, пАНЦА/aМПО

Примечание. АНФ – антинуклеарный фактор; а – антитела, адсДНК – антитела к двуспиральной (дс) ДНК; aSm – антитела к антигену Smith; aU1РНП – антитела к U1 рибонуклеопротеину; aRo/SS-A – антитела к антигену SS-A/Ro (Robert); aLa/SS-B – антитела к антигену SS-B/La (Lane); ВА – волчаночный антикоагулянт; aRibP – антитела к рибосомальному белку Р; aКЛ – антитела к кардиолипину; aβ₂-ГПП – антитела к β₂-гликопротеину I; aC1q – антитела к C1q-компоненту комплемента; АЦА – антицентромерные антитела; aScl-70 – антитела к антигену Scl-70 (топоизомеразе I); aTh/To – антитела к антигену Th/To; aPM-Scl – антитела к антигену PM-Scl; aKu – антитела к антигену Ku; тРНК – транспортная РНК; Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Ha, Zo – аминоксилсинтетазы тРНК; aSRP – антитела к signal recognition particle (частицам сигнального распознавания); aMi-2 – антитела к nucleosome remodeling deacetylase (деацетилазе, ремодулирующей нуклеосомы); aMDA5 – антитела к melanoma differentiation-associated protein 5 (белку, ассоциированному с дифференцировкой меланомы); aTIF1γ – антитела к transcription intermediary factor-1γ (транскрипционному промежуточному фактору 1); aSAE – антитела к small ubiquitin-like modifier activating enzyme (ферменту, активирующему SUMO – малый убиквитин-подобный модификатор); aNXP2 – антитела к nuclear matrix protein-2 (ядерному матричному белку 2); aHMGCRCR – антитела к 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазе); acN-1A - антитела к cytosolic 5'-nucleotidase 1 (цитозольной-5'- нуклеотидазе 1); АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АМЦВ – антитела к модифицированному цитруллинированному виментину; цАНЦА/aГПР-3 – цитоплазматические (ц) АНЦА/антитела к протеиназе-3; пАНЦА/aМПО – перинуклеарные (п) АНЦА/антитела к миелопероксидазе.

Для выявления аутоантител в сыворотке крови применяются как редко используемые в настоящее время классические иммунохимические методы (реакции иммунопреципитации – ИП и агглютинации, двойная иммунодиффузия – ДИД,

контриммуноэлектрофорез – КИЭФ, радиоиммуноанализ – РИА), так и современные высокотехнологичные аналитические системы на основе униплексных методов иммунного анализа (непрямая реакция иммунофлюоресценции – НРИФ, иммуноферментный анализ – ИФА, иммуноблот – ИБ, флюоресцентный иммунный анализ – ФИА, хемилюминесцентный иммунный анализ – ХЛИА, иммунотурбидиметрия, иммунонефелометрия) и мультиплексных микрочиповых диагностических платформ (мультиплексный иммунный анализ – МИА) [6–7, 9–10, 23–24].

ГЛАВА 2. МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Наряду с аутоантителами, наиболее полезными лабораторными биомаркерами САРЗ являются показатели острой фазы воспаления (СОЭ, СРБ, сывороточный амилоидный белок А, ферритин, кальпротектин, прокальцитонин, фибриноген, гаптоглобин и др.), позволяющие оценить активность заболевания, характер прогрессирования и исходов хронического воспалительного процесса, эффективность противовоспалительной терапии. Среди лабораторных маркеров воспаления основное клиническое значение имеют СОЭ и СРБ [2, 6, 8–10].

СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют на возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемию, анемию и другие факторы. Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрону как наиболее чувствительный при повышении СОЭ. Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрону зависит от возраста и пола, рассчитывается по формуле: для женщин $СОЭ \text{ (мм/ч)} = (\text{возраст в годах} + 10) / 2$; для мужчин $СОЭ \text{ (мм/ч)} = (\text{возраст в годах}) / 2$. Увеличение СОЭ – лабораторный критерий диагноза РА, используется при подсчете индекса активности DAS [9–10, 20].

СРБ – классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая иммунотурбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в пределах диапазона концентраций 5–500 мг/л. Высокочувствительный анализ СРБ (вЧСРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов (иммуноферментного, иммунотурбидиметрического и иммунонефелометрического) в 10 и более раз с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрации СРБ ниже 5 мг/л и используется для оценки базального уровня вЧСРБ и связанного с ним кардиоваскулярного риска [8–9, 21–22]. В норме у 50 % здоровых доноров концентрация СРБ в сыворотке крови составляет 0,8 мг/л, у 90 % – 3,0 мг/л, у 99 % – 10 мг/л. При этом индивидуальная базальная концентрация СРБ достаточно стабильна и не подвержена циркадным изменениям. Нормальный уровень СРБ у взрослых составляет <5 мг/л (однако значения, превышающие 3 мг/л, могут указывать на высокий риск развития кардиоваскулярной патологии) [9–10, 21–22]. Определение СРБ классическими и высокочувствительными методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных РА (в том числе при подсчете индексов активности DAS 28-СРБ, SDAI); мониторинга и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при САРЗ, отличающихся нормальным или незначительно повышенным базальным уровнем СРБ (СКВ, ССД, ИВМ); дифференциальной диагностики СКВ и РА. Увеличение концентрации СРБ служит лабораторным критерием диагноза и предиктором развития тяжелого деструктивного поражения суставов у больных РА [9–10].

СРБ, синтез которого происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов, главным образом ИЛ-6, является более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ. Изменения сывороточного уровня СРБ развиваются быстрее (через 1–2 дня), чем СОЭ (через 10 дней), и их диапазон значительно превышает таковой у СОЭ. Наиболее частыми причинами несовпадения результатов определения СОЭ и СРБ у больных САРЗ могут являться инфекции, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови [9–10, 20].

ГЛАВА 3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИНУКЛЕАРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

3.1. Общая характеристика антинуклеарных антител

АНА – гетерогенная группа органонеспецифических аутоантител, реагирующих с различными антигенами клеточного ядра и цитоплазмы. Семейство АНА включает около 100–150 разновидностей аутоантител, в том числе адсДНК, антитела к гистонам, нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) (Sm, U1RNP, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70, Jo-1, RibP), ядрышковым антигенам, компонентам цитоплазмы, мембран и митотического аппарата собственных клеток организма [14, 23]. В связи с этим более правильным названием данной группы аутоантител считается не «антинуклеарные», а «антиклеточные» антитела, оно используется в новой номенклатуре типов иммунофлюоресценции, рекомендуемой Международным консенсусом по паттернам АНА (International consensus on ANA patterns – ICAP) [14]. Рекомендуется двухэтапная стратегия определения АНА в сыворотке крови [14, 23–27].

- На первом этапе осуществляется скрининговое исследование совокупности АНА в НРИФ методом ручной микроскопии или автоматизированного распознавания типов ядерного/цитоплазматического свечения с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток.
- На втором этапе пациентам с положительными результатами НРИФ-HEp-2 проводятся подтверждающие тесты для выявления специфических антител к отдельным ядерным и цитоплазматическим антигенам (дсДНК, ЭЯА и др.) с помощью твердофазных методов иммунного анализа (ИФА, ИБ, ФИА, ХЛИА, МИА).

Антинуклеарный фактор

«Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови служит НРИФ на криостатных срезах мышшиной или крысиной печени (почек) либо клетках линии HEp-2 (эпителиальных клетках рака гортани человека) [28–30]. В отечественной литературе АНА, тестируемые методом НРИФ, традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ) [9–10]. Оценка результатов НРИФ проводится с обязательным указанием конечного титра обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках и типа свечения. Применение HEp-2-клеток в качестве субстрата предпочтительнее, так как позволяет повысить чувствительность метода и описать различные типы свечения ядра и цитоплазмы [9–10, 14]. Исследование АНФ с помощью НРИФ на HEp-2 клетках (НРИФ-HEp-2) служит эталонным скрининговым тестом для диагностики СКВ, ССД, БШ/СШ, ИВМ, СЗСТ и перекрестных синдромов [9–10, 14, 23, 28–30]. В последние годы особое внимание уделяется вопросам стандартизации определения АНФ методом НРИФ-HEp-2 [24–27]. Перспективным направлением стандартизации и улучшения воспроизводимости исследования АНФ является применение автоматизированных систем визуализации и интерпретации клеточных иммунофлюоресцентных тестов [31]. Важную роль в стандартизации тестирования АНФ на HEp-2 клетках при САРЗ играет разработанная ICAP новая номенклатура типов ядерного, цитоплазматического и митотического свечения, включающая 30 вариантов «антиклеточных» (anti-cell, AC) паттернов (с AC-0 по AC-29) [14, 30, 32]. Актуальная номенклатура, клиническое значение, подробное описание и иллюстрации типов свечения АНФ размещены на веб-сайте ICAP в Интернете: <https://www.anapatterns.org>. Нормальные титры АНФ в сыворотке крови при использовании НРИФ-HEp-2 составляют <1:160 [9–10, 25–28, 30, 33–35]. АНФ в титре 1:40 выявляется у 25–30 %, 1:80 у 10–15 %, 1:160 и выше у 5 % здоровых людей. Скрининговое разведение сыворотки 1:160 отражает оптимальное соотношение ДЧ и ДС метода определения АНФ с помощью НРИФ-HEp-2 и позволяет идентифицировать 95 % больных САРЗ и 95 % здоровых лиц [34]. Различают низко позитивные (1:160–1:320), умеренно позитивные

(1:640) и высоко позитивные (1:1280 и более) титры АНФ. Установлено, что наибольшая вероятность наличия САРЗ существует у пациентов с высокими титрами АНФ [26–27]. В клинических рекомендациях представлена научно обоснованная точка зрения о необходимости указания в бланке выдачи результатов НРИФ-НЕР-2 максимального конечного титра АНФ, полученного при разведении сыворотки до прекращения флюоресценции [7, 9–10, 28, 34]. Однако в повседневной клинической практике в связи с отсутствием корреляции большинства паттернов АНФ, кроме гомогенного, с активностью САРЗ, считается допустимым использовать конечные титры, не превышающие 1:1280–1:2560 [25–27, 33, 35]. В бланке отчета о результатах определения АНА методом НРИФ-НЕР-2 следует указывать конечные титры для каждого из выявленных паттернов АНФ в отдельности в случае их различной интенсивности [2–27, 33, 35]. Типы свечения АНФ отражают наличие в сыворотках пациентов определенных разновидностей антиген-специфических АНА, которые ассоциируются с соответствующими нозологическими формами САРЗ. Выбор спектра подтверждающих исследований антиген-специфических АНА зависит от типа свечения АНФ в НРИФ-НЕР-2 и совокупности клинических факторов (табл. 2) [14, 24, 30, 35]. Некоторые типы АНА при САРЗ (АЦА, антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток – PCNA (proliferating cell nuclear antigen), комплексу Гольджи, митотическому аппарату клетки) обнаруживаются преимущественно методом НРИФ-НЕР-2, что позволяет не проводить их дальнейшее исследование с помощью подтверждающих тестов. С другой стороны, ряд антител к ЭЯА, в частности aSS-A/Ro, aRibP и aJo-1, может не выявляться методом НРИФ-НЕР-2. При отрицательных результатах определения aSS-A/Ro, aRibP и aJo-1 в НРИФ-НЕР-2, но высокой вероятности наличия у больного САРЗ следует использовать альтернативные методы идентификации данных аутоантител (ИФА, ИБ, ХЛИА и др.). В практике клинико-диагностических лабораторий широкое распространение получили скрининговые методы определения АНА на основе ИФА, ИБ, ХЛИА, ФИА и МИА [7, 13–14]. Эти методы твердофазного анализа не могут полностью заменить первичный скрининг АНА (АНФ) с помощью НРИФ-НЕР-2, так как идентифицируют антитела к ограниченному количеству антигенов с измененными либо утраченными эпитопами, что приводит к увеличению числа ложноотрицательных результатов до 35 % [23–24]. Международными рекомендациями допускается применение твердофазных методов иммунного анализа (ИФА, ХЛИА, ФИА, ИБ, МИА) для скрининга АНА при условии обязательного проведения их повторного исследования с помощью НРИФ-НЕР-2 в случае расхождения результатов измерения АНА с клиническими данными [14]. Новой эффективной диагностической стратегией является комбинация НРИФ-НЕР-2 с одним из двух высокочувствительных скрининговых методов твердофазного иммунного анализа АНА – ФИА (EliA CTD Screen, Thermo Fisher, ФРГ) или ХЛИА (QUANTA Flash CTD Screen Plus, Inova Diagnostics, Испания) [24, 26–27].

Тестирование АНФ методом НРИФ-НЕР-2 очень полезно для диагностики СКВ (ДЧ:93 %, ДС:57 %, ОППР:2,2, ОПОР:0,11) (положительные результаты обнаружения АНФ служат диагностическим критерием СКВ) и ССД (ДЧ:85 %, ДС:54 %, ОППР:1,86, ОПОР:0,27), полезно для диагностики СШ, ассоциирующегося с СКВ (ДЧ:48 %, ДС:52 %, ОППР:0,99, ОПОР:1,01), и менее полезно для диагностики ИВМ (ДЧ:61 %, ДС:63 %, ОППР:1,67, ОПОР:0,61). Позитивность по АНФ рассматривается в качестве диагностического критерия лекарственной волчанки, СЗСТ и аутоиммунного гепатита (АИГ). АНФ является очень полезным маркером для оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) в сочетании с увеитом и вторичного феномена Рейно, ассоциирующегося с САРЗ. Положительные результаты определения АНФ не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при РА, рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии [9–10, 28].

Таблица 2

Клинико-иммунологические ассоциации типов свечения АНФ при САРЗ

Тип свечения	Аутоантигены	Подтверждающие тесты	Заболевания
АС-0 Свечение отсутствует	-	-	Отрицательный результат
Ядерные типы свечения			
АС-1 Гомогенное	дсДНК, гистоны, нуклеосомы, группа хромосомных белков, участвующих в транскрипции high mobility group (HMG). При АИГ и ЮИА аутоантигены не идентифицированы	Определение адсДНК, антител к гистонам, нуклеосомам с помощью ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА. При АИГ и ЮИА подтверждающие тесты не проводятся	СКВ, лекарственная волчанка, АИГ, ЮИА в сочетании с увеитом
АС-2 Плотное мелкокрапчатое	Ядерный антиген DFS70 (dense fine speckled) с молекулярной массой 70 кДа, идентичный фактору роста эпителия хрусталика lens epithelium-derived growth factor (LEDGF/p75)	Определение аDFS70 с помощью ИФА, ИБ, ХЛИА, НРИФ с селективной адсорбцией, иммунопреципитации, Вестерн-блота. Возможен одноэтапный анализ аDFS70 методом НРИФ на смеси стандартных Нер-2 клеток и генно-инженерных Нер-2/DFS70-КО клеток не экспрессирующих DFS70/LEDGF/p75 антиген и подавляющих связывание аDFS с целевым антигеном	Моноспецифическое свечение DFS70 выявляется у 2–22 % здоровых лиц (в том числе у 24–54 % АНФ-позитивных доноров) и негативно ассоциируется с САРЗ (0–2,5 %)
АС-3 Центромерное	Центромерные нуклеопотеины (CENP)-А, В, С. Наиболее часто выявляются аCENP-В	Доступно определение аCENP-В с помощью ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	ССД, СШ, первичный билиарный холангит (ПБХ), ССД в сочетании с СКВ
АС-4 Мелкокрапчатое	SS-A/Ro 52&60, SS-B/La, Mi-2, TIF1γ, Ku	аSS-A/Ro 60, аSS-B/La, аMi-2, аTIF1γ, аKu могут не выявляться методом НРИФ-Нер-2 из-за слабого свечения; при подозрении на наличие САРЗ – исследование данных аутоантител с помощью других методов твердофазного иммунного анализа. Подтверждающие тесты: определение аSS-A/Ro 52&60, аSS-B/La с помощью ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА, аMi-2, аTIF1γ, аKu методом ИБ в составе профиля миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител (inflammatory myopathy profile)	БШ/СШ, СКВ, ИВМ, ССД, перекрестные синдромы
АС-5 Крупнокрапчатое	Sm, U1РНП, РНК-полимераза III, реже U2РНП, U11/U12РНП	Определение аSm, аU1РНП, аРНК-полимеразе III с помощью ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА, аU2РНП, аU11/U12РНП методом иммунопреципитации	СКВ, СЗСТ, ССД, перекрестные синдромы (ИВМ/ССД)
АС-6 Множественные точки в ядре	sp-100, белки промиелоцитарного лейкоза promyelocytic leukemia protein (PML), M/J/NXP-2	Определение asp-100 (совместно с аPML и антимиохондриальными антителами – АМА)	ПБХ, ИВМ, другие аутоиммунные и воспалительные заболевания

		методом ИБ в составе профиля печеночных антител (liver-blot), aMJ/NXP методом ИБ в составе профиля миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител (inflammatory myopathy profile)	
АС-7 Единичные точки в ядре	P80-коилин и белок выживаемости моторных нейронов survival of motor neuron (SMN)	Отсутствуют	н/д
АС-8 Гомогенное нуклеолярное	PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/nucleophosmin, nucleolin, No55/SC65. aPM/Scl могут дополнительно давать мелкокрапчатое ядерное свечение АС-4	Определение aTh/To, aPM/Scl методом ИБ в составе профилей склеродермических, миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител, aPM/Scl с помощью ИФА, ХЛИА, МИА	ССД, перекрестный синдром (ИВМ/ССД), другие САРЗ
АС-9 Глыбчатое нуклеолярное	U3 РНП/фибриллярин	Исследование aU3 РНП/фибриллярину методом ИБ в составе профиля склеродермических антител	ССД; чаще наблюдается у афро- и латиноамериканцев
АС-10 Точечное нуклеолярное	РНК-полимераза I, ядрышкового транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов рРНК РНК-полимеразой human upstream binding factor (hUBF)/ nucleolus organiser region (NOR-90). aРНК-полимеразе I могут сочетаться с aРНК-полимеразе III, дающими крупнокрапчатое ядерное свечение АС-5	Определение ahUBF/NOR-90 методом ИБ в составе профиля склеродермических антител. Отсутствие коммерческих подтверждающих тест-систем для определения aРНК-полимеразе I, рекомендуется исследование aРНК-полимеразе III с помощью ИФА, ИБ	ССД, синдром Рейно, БШ/СШ, злокачественные новообразования
АС-11 Ядерное мембранное гладкое	Ламинины А, В, С или ламинин-ассоциированные белки	Отсутствуют	СКВ, АФС и другие САРЗ, аутоиммунные цитопении, аутоиммунные заболевания печени
АС-12 Ядерное мембранное точечное	gp210 и другие белки комплекса ядерных пор (нуклеопорин p62, рецептор ламинина В lamin B receptor (LBR), транслоцированная промоторная область translocated promoter region (Tpr)	Исследование agp210 методом ИБ в составе профиля печеночных антител (liver-blot); отсутствие коммерческих тест-систем для определения ap62, aLBR и aTpr	ПБХ и другие аутоиммунные заболевания печени, САРЗ
АС-13 PCNA	PCNA (вспомогательный белок ядерного антигена клеточной пролиферации: фактор элонгации ДНК-полимеразы дельта)	Определение aPCNA методами ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	СКВ
АС-14 CENP-F	CENP-F	Отсутствуют	БШ/СШ, болезнь Крона, отторжение трансплантата, злокачественные новообразования
АС-29 Топоизомераза I	ДНК-топоизомераза I	Определение антител к топоизомеразе I (aScl-70) с помощью ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	ССД
Цитоплазматические типы свечения			
АС-15 Фибриллярное линейное	Актин, немышечный миозин	Определение антител к гладкой мускулатуре Anti-Smooth Muscle Antibody (ASMA) с помощью НРИФ	АИГ I типа, хроническая инфекция HCV, целиакия, реже САРЗ

		на срезах печени/почек/желудка крыс (мышей), антител к F-актину методом ИБ	
АС-16 Фибриллярное нитевидное	Цитокератин 8, 18 и 19, тубулин, виментин	Отсутствуют	АИГ, хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический легочный фиброз; нейрофиброматоз 1-го типа
АС-17 Фибриллярное сегментарное	Альфа-актин, винекулин	Отсутствуют	СКВ, АИГ I типа
АС-18 Дискретные точки	Процессинговые антигены GW (глицин-триптофановых) телец (Ge-1/Hedls, GW182, Su/Ago2) и антигены эндосом (EEA1, CLIP-170, GRASP-1, LBPA)	Определение aGe-1/Hedls, aGW182 и aSu/Ago2 методами МИА и иммунопреципитации; отсутствие доступных коммерческих тест-систем	БШ/СШ, СКВ, РА
АС-19 Плотное мелкокрапчатое	RibP, PL-7, PL-12	Антитела к аминоксилсинтетазам т-РНК (PL-7, PL-12) и aRibP могут не выявляться методом НРИФ-Нер-2 из-за слабого свечения. При подозрении на наличие ИВМ или СКВ – исследование данных аутоантител с помощью других методов твердофазного иммунного анализа. Подтверждающие тесты: определение aRibP методами ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА; aPL-7 и aPL-12 – методом ИБ в составе профиля миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител (inflammatory myopathy profile)	СКВ, ИВМ
АС-20 Мелкокрапчатое	Jo-1/гистидил-синтетаза т-РНК	aJo-1 могут не выявляться методом НРИФ-Нер-2 из-за слабого свечения, при подозрении на наличие ИВМ – исследование данных аутоантител с помощью других методов твердофазного иммунного анализа. Подтверждающие тесты: определение aJo-1 методами ИФА, ХЛИА, МИА и ИБ в составе профиля миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител (inflammatory myopathy profile)	ИВМ
АС-21 Митохондриальное	Е2-субъединица пируватдегидрогеназного pyruvate dehydrogenase (PDH) комплекса (антиген внутренней мембраны митохондрий M2) (PDH-E2/M2), Е2-субъединица оксоглутаратдегидрогеназного комплекса 2-oxoglutarate	Определение АМА к PDH-E2 (АМА-M2) с помощью НРИФ на срезах печени/почек/желудка крыс (мышей), а также методами ИФА, ХЛИА, МИА и ИБ в составе профиля печеночных антител (liver	ПБХ, ССД, перекрестные синдромы (ПБХ/ССД, ПБХ/СШ)

	dehydrogenase complex (OGDC-E2), E2-субъединица дегидрогеназного комплекса 2-оксикислоты с разветвленной цепью branched chain 2-охо acid dehydrogenase complex (BCOADC-E2), E1 α - и E1 β субъединицы PDH, E3 - связывающий белок PDH	blot). Исследование антител к E1 α - и E1 β -субъединицам PDH, E3-связывающему белку PDH, OGDC-E2, BCOADC-E2 с помощью ИБ в рамках расширенного профиля печеночных антител	
АС-22 Гольджи	Гиантин/макрогольджин, гольджин-95/GM130, гольджин-160, гольджин-97, гольджин-245	Отсутствуют	СКВ и другие САРЗ
АС-23 Палочки и кольца	inosine-5'-monophosphate dehydrogenase (2IMPDH2)	Отсутствуют	Гепатит С при комбинированной терапии пегилированным интерфероном- α /рибавирином
Митотические типы свечения			
АС-24 Центросомы	Перицентрин, нинеин, центросомальные белки (Cep250, Cep110)	Отсутствуют	ССД, СКВ, РА, синдром Рейно
АС-25 Веретено деления	Веретенообразный кинезинподобный белок HsEg5	Отсутствуют	БШ/СШ, СКВ
АС-26 NuMA	Ядерный митотический аппарат nuclear mitotic apparatus (NuMA), центрофиллин, белок ядерного матрикса nuclear matrix protein (NMP)-22	Отсутствуют	ССД, СКВ, РА, БШ/СШ, органоспецифические аутоиммунные заболевания
АС-27 Межклеточный мостик	CENP-E, CENP-F, TD60, аппарат митотического веретена mitotic spindle apparatus (MSA)36, семейство кинезинов kinesin family (KIF)-14, митотический кинезинподобный белок mitotic kinesin-like protein (MKLP)-1, фосфопротеин М-фазы M-phase phosphoprotein (MPP)1/KIF20B, внутренний центромерный белок inner centromere protein (INCENP)	Отсутствуют	ССД, СКВ, феномен Рейно, злокачественные новообразования
АС-28 Митотические хромосомы	Модифицированные гистоны H3, митотический хромосомный антиген mitotic chromosomal antigen (MCA-1)	Отсутствуют	СКВ, БШ/СШ, ревматическая полимиалгия, карцинома

Определение АНФ методом НРИФ-HEp-2 рекомендуется проводить с частотой 1 раз в 6 мес – 1 год; данный тест нецелесообразно использовать для мониторинга активности патологического процесса в связи с отсутствием корреляции большинства типов свечения, кроме гомогенного (АС-1), с активностью заболевания [25, 33, 35]. Кратность исследования АНФ при выявлении паттерна АС-1, ассоциирующегося с антителами к дсДНК и нуклеосомам, составляет 1 раз в 3 мес, так как концентрация данных аутоантител в сыворотках больных СКВ коррелирует с активностью заболевания и может изменяться на фоне отрицательной сероконверсии в процессе иммуносупрессивной терапии.

Антиген-специфические антинуклеарные антитела

Антитела к ДНК подразделяются на два основных типа: антитела, реагирующие с двуспиральной (нативной) ДНК (адсДНК), и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) (аосДНК). Антитела к ДНК являются серологическим маркером СКВ. адсДНК более специфичны для диагностики СКВ, чем аосДНК, которые присутствуют в сыворотках больных при других ревматических заболеваниях и не имеют существенного диагностического значения [9–10, 36]. Методы определения адсДНК: ИФА, НРИФ с использованием в качестве субстрата *Crithidia luciliae*, РИА (тест Farr), ИБ, ФИА, ХЛИА и МИА. Стандартным первичным скрининговым тестом для обнаружения адсДНК является метод ИФА. С помощью ИФА определяются как низко-, так и высокоavidные адсДНК, что обуславливает меньшую специфичность данного теста по сравнению с другими методами.

Получение ложноположительных результатов при использовании ИФА может быть вызвано контаминацией дсДНК молекулами осДНК и спонтанной денатурацией дсДНК с образованием осДНК. ИФА выявляет IgG и IgM адсДНК, при этом наибольшее клиническое значение имеют IgG адсДНК. При сомнительных результатах ИФА адсДНК рекомендуется проведение подтверждающих тестов, включая НРИФ на *Crithidia luciliae* и метод Farr, обладающих меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью для диагностики СКВ. В основе метода НРИФ с использованием простейшего жгутикового микроорганизма *Crithidia luciliae* лежит взаимодействие адсДНК с кинетопластом жгутика, имеющим гигантскую митохондрию, содержащую большое количество кольцевых молекул дсДНК, не ассоциированных с гистоновыми белками. Методом НРИФ выявляются IgG и IgM адсДНК со средней авидностью. Метод Farr, основанный на преципитации меченой [3H]-ДНК антителами к дсДНК с помощью насыщенного раствора сульфата аммония, позволяет измерять высокоавидные антитела к дсДНК [9–10, 36]. Тестирование адсДНК очень полезно для диагностики СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ (наличие адсДНК является диагностическим критерием СКВ); оценки активности патологического процесса и поражения почек [9–10, 36–38]. Увеличение сывороточной концентрации адсДНК не позволяют достоверно прогнозировать обострения СКВ [36]. При других ревматических заболеваниях тестирование антител к дсДНК не полезно, так как они выявляются очень редко ($\leq 5\%$ случаев) и в низких титрах [36]. Рекомендуемая частота определения адсДНК составляет 1 раз в 3 мес.

Антитела к гистонам. Гистоны – основные белковые компоненты ядра клетки, которые подразделяются на 5 классов (H1, H2A, H2B, H3, H4). Методы определения: ИФА, ИБ, МИА. Антитела к гистонам наиболее часто выявляются при лекарственной волчанке, однако могут определяться у пациентов, принимающих данные препараты, но не имеющих симптомов волчанки, а также у больных СКВ. Рекомендуемая частота определения антител к гистонам составляет 1 раз в 6 мес – 1 год [9–10, 15, 18].

Антитела к нуклеосомам (антихроматиновые антитела, антитела к дезоксирибонуклеопротеину – ДНП, LE-клеточный фактор) взаимодействуют с эпитопами комплекса H2A-H2B-ДНК. Методы определения: ИФА, ИБ, МИА. Исследование IgG антител к нуклеосомам полезно для диагностики СКВ и лекарственной волчанки. Обнаружение антител к нуклеосомам при СКВ ассоциируется с активностью болезни и поражением почек. Рекомендуемая частота определения антител к нуклеосомам составляет 1 раз в 3–6 мес [9–10, 15, 18].

Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) связываются с водорастворимыми ядерными антигенами и подразделяются на антитела к Sm, U1РНП, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70, Jo-1 и RibP. В качестве первичного скринингового теста для выявления совокупности антител к ЭЯА рекомендуется определение АНФ методом НРИФ-HEp-2. Согласно международным стандартам, при положительных результатах исследования АНФ проводятся два и более подтверждающих теста на наличие антител к ЭЯА, в том числе ИФА, ДИД, КИЭФ, ИБ, ФИА, ХЛИА и МИА. ИФА имеет высокую чувствительность, но недостаточную специфичность и используется для скрининга совокупности антител к ЭЯА у АНФ-положительных больных с последующим тестированием сывороток при помощи менее чувствительных, но более специфичных методов (ИБ, КИЭФ, ДИД, ФИА, ХЛИА, МИА). Недостатком ИБ является его более низкая чувствительность по сравнению другими методами твердофазного иммунного анализа, а также способность идентифицировать антитела преимущественно к линейным эпитопам. Рекомендуемая частота определения антител к ЭЯА составляет 1 раз в 6 мес – 1 год [9–10, 15].

Антитела к Sm-антигену. Sm-антиген состоит из 5 малых ядерных (мя) РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70 kd, A, B/B', C, C', D, E, F, G). При СКВ aSm реагируют с B/B' и D полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 мяРНК, участвующих в сплайсинге прематричной (м) РНК. Методы определения: ИФА, ИБ, ДИД,

КИЭФ, ФИА, ХЛИА и МИА. Положительные результаты исследования aSm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ, однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания. Рекомендуется однократное определение aSm [9–10, 15, 18, 37].

Антитела к U1RNP реагируют с белковыми компонентами (70 kDa, A и C) U1 малого ядерного рибонуклеопротеина (U1 мЯРNP). Методы определения: ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ, ФИА, ХЛИА и МИА. Выявление aU1RNP в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ и прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов. Рекомендуемая частота определения aU1RNP составляет 1 раз в 3 мес [9–10, 15, 18, 38].

Антитела к SS-A/Ro. SS-A/Ro-антиген – полипептиды 60 kDa и 52 kDa, образующие комплекс с RoРНК (hY1, hY3 и hY5). Методы определения: ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ, ФИА, ХЛИА и МИА [9-10, 15]. aSS-A/Ro обнаруживаются в сыворотках 40–80 % больных БШ/СШ и 30–50 % больных СКВ. У 50 % больных БШ/СШ и СКВ антитела реагируют с белками 60 kDa и 52 kDa, у 40 % больных БШ/СШ – только с белком 52 kDa и у 20 % больных СКВ – только с белком 60 kDa комплекса SS-A/Ro [15]. Положительные результаты обнаружения aSS-A/Ro являются диагностическими критериями БШ/СШ [39]. При беременности исследование сывороточного уровня aSS-A/Ro-52 kDa полезно для прогнозирования риска развития полной поперечной блокады сердца у плода, aSS-A/Ro – для прогнозирования риска развития неонатального волчаночноподобного синдрома у новорожденных. У больных СКВ положительные результаты тестирования aSS-A/Ro ассоциируются с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ [9–10, 15, 18, 38]. Рекомендуемая частота определения aSS-A/Ro составляет 1 раз в 3 мес.

Антитела к SS-B/La (Lane). SS-B/La-антиген – нуклеоцитоплазматический комплекс 48 kDa фосфопротеина с Ro РНК (hY1-hY5), являющийся терминальным транскрипционным фактором для РНК полимеразы III. Методы определения: ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ, ФИА, ХЛИА и МИА [9–10, 15]. aSS-B/La обнаруживаются у 40–50 % больных СШ и 20 % больных СКВ [15, 18]. При БШ/СШ положительные результаты определения aSS-B/La ассоциируются с выраженной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез и развитием экстрагангулярных проявлений (пурпура, васкулит, лимфаденопатия) [9–10, 15, 18]. При беременности повышение сывороточного уровня aSS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода. При СКВ гиперпродукция aSS-B/La сопровождается низкой частотой поражения почек [9–10, 15, 18, 38]. Рекомендуемая частота определения aSS-B/La составляет 1 раз в 3 мес.

Антитела к рибосомальному белку Р распознают три специфических кислых фосфорилированных рибосомальных белка Р0, Р1 и Р2 (с молекулярной массой 38, 19 и 17 kDa соответственно), которые расположены в субъединице S60 рибосом и имеют общую последовательность из 22 аминокислот, присутствующую на карбоксильном конце. Методы определения: ИФА, Вестерн-блот, ИБ, ФИА, ХЛИА, МИА. Обнаружение aRibP ассоциируется с активностью и нейропсихическими проявлениями СКВ [18, 40]. Рекомендуемая частота определения aRibP составляет 1 раз в 3–6 мес.

Склеродермические антитела – группа аутоантител, выявляемых в сыворотках 90–95 % больных ССД. Основные разновидности склеродермических антител включают АЦА, aScl-70/топоизомеразе I и антинуклеолярные антитела.

АЦА распознают более 6 центромерных нуклеопротеинов (CENP A-F). Методы определения: ПРИФ-HEp-2 для идентификации антител к CENP-A, B, C (паттерн AC-3) и CENP-F (паттерн AC-14); ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА для выявления антител к CENP-B. Положительные результаты определения АЦА служат диагностическим критерием ССД, маркером CREST-синдрома (кальциноз тканей – C, синдром Рейно – R, эзофагит – E, склеродактилия – S, телеангиэктазии – T), лимитированного поражения кожи, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза.

aScl-70 реагируют с ДНК-топоизомеразой I (основной негистоновый хромосомный белок с молекулярной массой 70 kDa). Методы определения aScl-70 в сыворотке крови: ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ, ХЛИА и МИА. Обнаружение aScl-70 служит диагностическим критерием ССД, полезно для прогнозирования диффузного поражения кожи, интерстициального поражения легких (ИПЛ), высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза и нарушения функциональных легочных проб.

Антинуклеолярные антитела – гетерогенная группа аутоантител, характеризующихся нуклеолярными типами свечения при исследовании методом НРИФ НEr-2 (АС-8, 9, 10). Антинуклеолярные антитела включают антитела к РМ-Scl, U3-РНП, Th/To и семейству РНК-полимераз I, II, III [9–10, 18–19, 41–44]. Методы определения: ДИД, ИП, ИФА, ИБ, МИА. Антинуклеолярные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность для диагностики ССД (ДЧ 12–50 %; ДС 94–98 %). Наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеют aРНК-полимеразе III, вошедшие в число диагностических критериев ССД и ассоциирующиеся с диффузным поражением кожи, развитием склеродермического почечного криза.

Рекомендуется однократное исследование АЦА, aScl-70 и aРНК-полимеразе III [9–10, 18–19, 41–44].

Миозит-специфические и миозит-ассоциированные антитела (МСА и МАА), реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими белками, участвующими в процессах транскрипции и трансляции, являются серологическими маркерами ИВМ. МСА включают антитела к аминоксилсинтетазам т-РНК (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Ha, Zo), aSRP, aMi2, aTIF1 γ , aNXP2, aMDA5, aSAE и aHMGCR. В состав МАА входят aSS-A/Ro, aSS-B/La, aPM-Scl, aKu, aU1RNP и aсN-1A. Методы определения: ИП, ИФА, ИБ [9–10, 18–19]. МСА и МАА имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность для диагностики и прогнозирования течения ИВМ. Частота выявления МСА и МАА в сыворотках больных ИВМ составляет 5–40 %. МСА и МАА связаны с различными клиническими субтипами ИВМ [18–19]. В число классификационных критериев ИВМ Европейской антиревматической лиги (EULAR)/ACR – 2017 у взрослых и детей входят только антитела к Jo-1 [45]. Рекомендуется однократное определение МСА и МАА.

3.2. Системная красная волчанка

СКВ – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [46]. Новые международные классификационные критерии (EULAR/ACR, 2019), используемые для диагностики СКВ, отличаются от предыдущих (ACR, 1997 и SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012) оценкой в баллах и выделением серопозитивности по АНФ в качестве основного критерия включения, позволяющего классифицировать СКВ как системное аутоиммунное заболевание; отрицательные результаты исследования АНФ исключают диагноз СКВ [37]. Обязательным критерием включения является хотя бы однократный положительный результат скринингового определения совокупности АНА в сыворотке крови методом НРИФ-HEr-2 в титре $\geq 1:80$ или методом твердофазного иммунного анализа (ИФА, ФИА, ХЛИА, МИА) с эквивалентной по отношению к НРИФ-HEr-2 ДЧ. При обнаружении АНФ используются дополнительные критерии, которые подразделяются на 7 клинических (конституциональный, кожно-слизистый, суставной, психоневрологический, серозный, гематологический, почечный) и 3 иммунологических домена. В критерии гематологического домена входят лейкопения (3 балла), тромбоцитопения (4 балла) и аутоиммунный гемолиз, ассоциирующийся с гемолитической анемией (положительная прямая проба Кумбса) (4 балла). Почечные лабораторным критерии включают протеинурию $> 0,5$ г за 24 ч (4 балла).

Критерии иммунологических доменов

1. Обнаружение аФЛ
 - IgA, IgG или IgM аКЛ (в средних и высоких титрах >40 APL/GPL/MPL либо >99 перцентиля) (2 балла),
ИЛИ
 - IgA, IgG или IgM аβ2ГП3 (2 балла),
ИЛИ
 - ВА (2 балла).
2. Гипокомплементемия:
 - низкие уровни С3 ИЛИ С4 (3 балла);
 - низкие уровни С3 И С4 (4 балла).
3. Обнаружение антител, высокоспецифичных для СКВ:
 - адсДНК (6 баллов) (в иммунологических тестах со специфичностью ≥90 %)
ИЛИ
 - аSm (6 баллов).

Согласно новым классификационным критериям СКВ (2019):

- каждому критерию в зависимости от его удельного веса присваивается от 2 до 10 баллов;
- достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев;
- достаточно хотя бы одного клинического критерия;
- критерии не обязательно должны присутствовать одновременно;
- в рамках каждого домена учитывается критерий с наибольшим количеством баллов;
- для постановки диагноза СКВ необходимо набрать ≥10 баллов из предлагаемых критериев.

Обнаружение аутоантител в сыворотках/плазме больных СКВ ассоциируется с определенными клиническими фенотипами заболевания (табл. 3) [9–10, 18, 38].

Таблица 3

Клиническое значение аутоантител при СКВ

Антитела	Диагностическое и прогностическое значение	Ассоциация с фенотипами СКВ (частота обнаружения)
АНА	ДЧ: 93–98 %; ДС: 49–78 %. Диагностический критерий СКВ	Волчаночный нефрит (100 %). Лекарственная волчанка (50–100 %). Дискоидная волчанка (35 %)
адсДНК	ДЧ: 57 %; ДС: 97 %. Диагностический критерий СКВ. Связь с активностью заболевания	Волчаночный нефрит (65–70 %). Нейропсихические проявления (4–81 %)
Антитела к гистонам	ДЧ: 50–80 %; ДС: 86 %	Лекарственная волчанка (50–100 %). Волчаночный нефрит (37 %)
Антитела к нуклеосомам	ДЧ: 46–81 %; ДС: 95–100 %. Связь с активностью заболевания	Волчаночный нефрит (60–90 %). Лекарственная волчанка (77 %)
аSm	ДЧ: 10–30%; ДС: 90–99 %. Диагностический критерий СКВ	—
аU1РНП	ДЧ: 20–30 %. ДС: низкая. Предиктор неблагоприятного течения СКВ с развитием синдрома Рейно и тяжелого поражения внутренних органов	СЗСТ/перекрестный синдром (100 %)
аSSA/Ro (60/52 kDa)	ДЧ: 22–50 %; ДС: 99 %.	Фотосенсибилизация, подострая кожная красная волчанка (70–80 %).

	Предиктор развития неонатальной волчанки. Предиктор врожденной полной поперечной блокады сердца (SSA/Ro-52 kDa)	Неонатальная волчанка и полная поперечная блокада сердца (90 %). Гематологические нарушения. Волчаночный нефрит (31 %)
aSSB/La	ДЧ: 10–20 %; ДС: 99 %. Предиктор развития неонатальной волчанки новорожденных и врожденной полной поперечной блокады сердца	Низкая частота развития волчаночного нефрита (14 %). Неонатальная волчанка, полная поперечная блокада сердца (90 %). Подострая кожная красная волчанка (30 %)
aRibP	ДЧ: 13–40 %; ДС: 97–100 %. Связь с активностью заболевания	Нейропсихические проявления (психозы, депрессия) (21 %)
ВА, аКЛ, аβ2-ГП	ДЧ: 54 %; ДС: 86 %. Диагностический критерий СКВ. Фактор риска тромбозов и акушерской патологии. Связь с активностью заболевания	Тромбозы, акушерская патология (25–60 %)
aC1q	ДЧ: 17–46 %. Связь с активностью заболевания. Предиктор неблагоприятного прогноза с развитием волчаночного нефрита	Волчаночный нефрит (40–100 %)
aPCNA	ДЧ: 5–10 %; ДС: 95 %	Артрит, гипокомплементемия
aKu	ДЧ: 5–20 %	СКВ / ПМ / ССД перекрестный синдром. Миозит, артрит

Установлено, что высокие уровни АНФ и адсДНК, а также низкие уровни С3 и С4 в крови служат предикторами хорошего ответа на терапию белимумабом (ингибитором BAFF/BLyS) [16].

3.3. Системная склеродермия

ССД, или прогрессирующий системный склероз, – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [47]. Различают две основные клинические формы ССД – диффузную и лимитированную. В число классификационных критериев ССД (ACR/EULAR, 2013) входит обнаружение АЦА, aScl-70 и aPНК-полимеразе-III (оценивается в 3 балла из суммарных 9 баллов, необходимых для постановки достоверного диагноза заболевания) [41]. Данные склеродермические антитела играют ведущую роль в диагностике и оценке прогноза ССД. Некритериальные склеродермические антитела (aU1-РНП, aU3-РНП, aTh/To, aPM/ScI, aKu) расширяют возможности диагностики серонегативных по классическим аутоантителам (АЦА, aScl-70 и aPНК-полимеразе III) фенотипов заболевания, а также перекрестных форм данной патологии (табл. 4) [9–10, 18–19, 41–44]. Следует отметить, что у каждого конкретного пациента, как правило, выявляется только один субтип ССД-специфических антител, который доминирует на протяжении всей болезни.

Таблица 4

Клиническое значение склеродермических антител

Антитела	ДЧ (%)	ДС (%)	ОППР	ОПОР	Клинические ассоциации

АЦА	19,0–33,0 60,0–65,0 44,0 12,0	90,0–99,9 83,0–99,9 79,0–93,0 71,0	2,3–32,7 3,5–650,0 2,1–6,1 0,41	0,7–0,8 0,2–0,5 0,6–0,7 1,2	Диагностический критерий ССД CREST-синдром Лимитированное поражение кожи ЛАГ, отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза
aScl-70	20,0–40,0 37,0–46,0 43,0–45,0	90,0–100,0 81,0–85,0 81,0–83,0	10,0–83,0 2,0–2,7 2,3–2,5	0,6–1,5 0,7–0,8 0,7	Диагностический критерий ССД Диффузное поражение кожи ИПЛ, рентгенологические признаки легочного фиброза, нарушение функциональных легочных проб
aPНК-полимеразе III	5,7–38,0	94,0–99,5	6,0–22,0	0,7–0,9	Диагностический критерий ССД Тяжелое диффузное поражение кожи, симптом трения сухожилий, склеродермический почечный криз, злокачественные новообразования
aU1-РНП	4,8–4,9	н. д.	н. д.	н. д.	Лимитированное поражение кожи, ЛАГ, миозит, артрит, перекрестный синдром ССД/СКВ/СЗСТ
aU3-РНП	5,2–22,0	92,6–100,0	3,0–520,0	0,8–0,9	Диффузное поражение кожи, ЛАГ, миозит, поражение сердца
aTh/To	3,3	98,7	2,5	0,8	Лимитированное поражение кожи, ЛАГ, ИПЛ, поражение кишечника
aPM/Scl	6,7–50,0	93,3–98,0	1,6–31,0	0,5–0,9	Лимитированное поражение кожи, легочный фиброз, миозит, дигитальные язвы, перекрестный синдром ССД/ПМ
aKu	4,7	96,0	1,2	1,0	Лимитированное поражение кожи, перекрестные синдромы ССД/ПМ, ССД/ПМ/СКВ

3.4. Болезнь/синдром Шегрена

БШ (первичный синдром Шегрена) – САРЗ неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим аутоиммунным и лимфопролиферативным процессом в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с

ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией. СШ (вторичный синдром Шегрена) – аналогичное БШ поражение слюнных и слезных желез, развивается у 5–25 % больных САРЗ, чаще РА, и у 50–75 % пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени [48]. Основными иммунологическими маркерами БШ/СШ служат АНФ, aRo/SS-A, aLa/SS-B и IgM РФ. aRo/SS-A входят в число международных классификационных критериев БШ (ACR/EULAR, 2016) и оцениваются в 3 балла из суммарных 4 баллов, указывающих на наличие заболевания [39], в то время как АНФ, aRo/SS-A, aLa/SS-B и IgM РФ относятся к отечественным диагностическим критериям БШ (Васильев В. И., 2001) [48]. ДЧ aRo/aLa составляет 42–51 %/29 %, ДС – 98–100 %/99 %. Наряду с обнаружением АНФ, aRo/SS-A, aLa/SS-B и IgM РФ, при БШ/СШ выявляют повышение сывороточных уровней АЦА, АМА и ASMA, криоглобулинемию, гипокомплементемию, поликлональную гипергаммаглобулинемию, моноклональную секрецию иммуноглобулинов [18, 48]. Спектр, методы определения, частота обнаружения и клиническое значение иммунологических маркеров БШ/СШ представлены в табл. 5.

Таблица 5

Характеристика иммунологических маркеров БШ/СШ

Показатель	Метод определения	Частота обнаружения	Клинические ассоциации
IgM РФ	Нефелометрия, турбидиметрия, ИФА	50 (36–74) %	<ul style="list-style-type: none"> • Более молодой возраст. • Морфологические признаки формирования MALT-ткани в слюнных/слезных железах и в легких. • Экстраглангулярные проявления (пурпура, гломерулонефрит, периферическая нейропатия). • Криоглобулинемический васкулит II и III типа. • Гипергаммаглобулинемия. • АНФ, aRo/La, снижение уровней С3/С4
АНФ	НРИФ-Нер-2 (типы свечения АС-4, АС-3)	70–80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Более молодой возраст. • Увеличение околушных желез. • Экстраглангулярные проявления. • Цитопения. • Гипергаммаглобулинемия. • aRo/La, IgM РФ, аФЛ
aRo/SS-A aLa/SS-B	ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	33–77,1 % 23–47,8 %	<ul style="list-style-type: none"> • Более молодой возраст. • Увеличение околушных желез. • Сухой кератоконъюнктивит. • Паренхиматозный сиаладенит с ксеростомией. • Экстраглангулярные проявления. • Цитопения. • АНФ, IgM РФ. • Гипергаммаглобулинемия. • Криоглобулинемия. • Более высокий риск развития генерализованного васкулита и генерализованных MALT-лимфом. • Повышен риск развития врожденной атриовентрикулярной блокады сердца у плода и неонатальной волчанки
АЦА	НРИФ-Нер-2 (тип свечения АС-3), ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	4–17 %	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст. • Синдром Рейно. • Отсутствие антител к Ro/La. • Низкие уровни IgM РФ. • Низкая частота лейкопении, гипергаммаглобулинемии

AMA	НРИФ, ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	1,7–27 %	• ПБХ
ASMA	НРИФ, ИФА, ИБ, ХЛИА, МИА	—	• АИГ
Криоглобулинемия	Криопреципитация	9–15 %	<ul style="list-style-type: none"> • У 40 % больных определяется II тип криоглобулинемии (смешанная моноклональная криоглобулинемия). • Более молодой возраст. • Увеличение околоушных желез. • Экстраглангулярные проявления. • Цитопения. • IgM РФ, антитела к Ro. • Снижение уровней С3/С4. • Лимфома. • Высокий риск смерти
Гипокомplementемия. Снижение уровней С3/С4-компонентов системы комплемента в сыворотке крови	Нефелометрия, турбидиметрия	—	<ul style="list-style-type: none"> • Прогностически неблагоприятный признак. • Снижение выживаемости больных. • Отражает активность криоглобулинемического васкулита. • Предиктор развития лимфопролиферативного заболевания
Поликлональная гипергаммаглобулинемия. Увеличение концентрации IgG, IgA, реже IgM в сыворотке крови	Нефелометрия, турбидиметрия	50–60 %	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня IgM – прогностически неблагоприятный признак, предиктор развития неходжкинской лимфомы
Моноклональные IgM, реже IgG и IgA в сыворотке крови и их легкие цепи в моче (белок Бенс—Джонса)	Электрофорез белковых фракций сыворотки крови и мочи, иммунофиксация белков с панелью антисывороток	20 %	<ul style="list-style-type: none"> • У 50–60 % больных с моноклональной секрецией обнаруживают неходжкинские лимфомы

3.5. Идиопатические воспалительные миопатии

ИВМ – группа редких гетерогенных по клинико-иммунологическим и морфологическим признакам САРЗ, характеризующихся воспалительным поражением поперечнополосатой мускулатуры с развитием прогрессирующей мышечной слабости. Мультиплексный анализ МСА и МАА с помощью новых методов ИБ/дот-блота позволил выделить следующие клинические фенотипы ИВМ [18–19]:

- дерматомиозит (ДМ); ассоциируется с aMi2, aMDA5, aTIF1 γ , aSAE, aNXP2 (серопозитивность – 50 %);
- 3 субтипа ИВМ, ранее относившиеся к полимиозиту (ПМ).
 1. Миозит с включениями; ассоциируется с aсN-1A (серопозитивность – 66 %).
 2. Иммуноопосредованные некротизирующие миопатии; ассоциируются с aHMGCR, aSRP (серопозитивность – 20 %).
 3. Перекрестные миозиты, связанные с СКВ, ССД, СЗСТ; ассоциируются с aJo1, aPL7, антителами к другим аминоксилсинтетазам т-РНК, aRo52, aRNP, aKu, aPM/Sc1.
Дополнительно различают:
 - паранеопластический миозит, ассоциирующийся с aNXP2, aTIF1 γ , aHMGCR;
 - миозиты, связанные с ИПЛ; ассоциируются с aMDA5, aSAE.

3.6. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа)

СЗСТ – редкий клинико-иммунологический синдром (описан G. G. Sharp в 1972 г.), характеризующийся сочетанием признаков двух и более САРЗ (СКВ, ССД, РА, ПМ, БШ/СШ) с наличием антител к U1-RNP в высоких титрах [50–51].

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

РА – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [52]. Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям, основными диагностическими лабораторными маркерами РА являются [9–10, 52–54]:

- IgM РФ;
- АЦЦП;
- СОЭ;
- СРБ.

Данные показатели входят в число международных классификационных критериев заболевания ACR/EULAR 2010 г. и должны определяться с использованием современных стандартизированных количественных методов [53]. Рекомендуется выделение негативных (\leq верхнего предела референтного интервала – ВПРИ); низко позитивных (≤ 3 ВПРИ) и высоко позитивных (>3 ВПРИ) уровней IgM РФ и АЦЦП. Выявление низко позитивных уровней IgM РФ или АЦЦП в сыворотке крови оценивается в 2 балла, высоко позитивных уровней IgM РФ или АЦЦП – в 3 балла, увеличение СОЭ или концентрации СРБ – в 1 балл из суммарных 6 баллов, необходимых для постановки достоверного диагноза РА. Идентификация высоко позитивных значений АЦЦП и РФ увеличивает диагностическую ценность данных аутоантител при РА.

РФ – аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Наибольшее значение имеет определение IgM РФ. Стандартными методами исследования IgM РФ служат реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалер-Розе), иммунонефелометрия, турбидиметрия и ИФА. В качестве скринингового теста может использоваться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок. Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунонефелометрия, турбидиметрия, ИФА). Результаты выявления IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низко положительные [53].

- Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА [53].
- При использовании общепринятой ВПРИ (15–20 МЕ/мл) ДЧ IgM РФ составляет 50–90 %, ДС 80–93 %, ОППР 4,86, ОПОР 0,38. IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер для диагностики РА, так как обнаруживается в сыворотках при других РЗ, хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях и в пожилом возрасте [54].
- IgM РФ в высокой концентрации является полезным маркером для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА [9–10, 54].
- Высоко положительные уровни IgM РФ в сыворотке крови до начала терапии ассоциируются с лучшим ответом на анти-В-клеточный препарат ритуксимаб [16].

АЦБ – гетерогенная группа аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин, образующуюся в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгининдеиминазы. Семейство АЦБ включает АЦЦП, антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела, антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену и АМЦВ. АЦБ обладают высокой ДС при РА. АЦЦП являются наиболее стандартизованным маркером для ранней диагностики и оценки прогноза РА [9–10, 53–54]. Стандартными методами определения АЦЦП в сыворотке крови служат ИФА с использованием в качестве антигена

синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколений, имеющих высокую связывающую активность в отношении широкого спектра антител, ассоциирующихся с РА (АЦЦП₂ и АЦЦП₃), а также ХЛИА на основе микрочастиц и электрохемилюминесцентный анализ. В качестве скринингового теста может применяться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод [9–10, 53–54].

- Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА [53].
- Высокий уровень АЦЦП в сыворотке крови (≥ 3 ВПРИ) является наиболее полезным для диагностики РА [16].
- АЦЦП – более высокоспецифичный диагностический маркер РА (ДЧ 49–91 %; ДС 73–99 %; ОППР 12,46–17,3; ОПОР 0,36–0,2), особенно на ранней стадии болезни (ДЧ 39–71%; ДС 93–99%; ОППР 6,04; ОПОР 0,74) по сравнению с IgM РФ [54].
- Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного по IgM РФ РА (частота обнаружения АЦЦП у IgM РФ-отрицательных больных РА составляет 20–40 %), дифференциальной диагностики РА с другими ревматическими заболеваниями (серопозитивность по IgM РФ в сочетании с очень высокими уровнями АЦЦП позволяет лучше дифференцировать РА от других ревматических заболеваний) [9–10, 16, 53–54].
- Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА [9–10, 53–54].
- Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых лиц (отношение рисков ОР – 15,9) и у пациентов с ранним недифференцированным артритом (ОР 25–37,8) [9–10, 53–54].
- Высоко положительные уровни АЦЦП в сыворотке крови до начала терапии ассоциируются с хорошим ответом на анти-В-клеточный препарат ритуксимаб и блокатор Т-клеточной ко-стимуляции абатацепт [16].

Отмечено, что длительное развитие патологического процесса при РА (в течение 5 лет и более) сопровождается появлением прямой корреляционной зависимости высокопозитивных уровней АЦЦП и/или IgM РФ в сыворотках пациентов с воспалительной активностью и рентгенологическим прогрессированием заболевания [16].

Обнаружение АМЦВ в сыворотке крови служит дополнительным диагностическим маркером РА при отрицательных результатах исследования IgM РФ и АЦЦП [9–10, 53–54]. Стандартным количественным методом определения АМЦВ в сыворотке крови является ИФА. В качестве скринингового теста применяется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках в цельной крови.

- АМЦВ обладают более высокой или сходной ДЧ, но меньшей ДС для диагностики РА (ДЧ 77 %, ДС 89 %, ОППР 7,24, ОПОР 0,28) по сравнению с АЦЦП [54].
- АМЦВ являются полезным маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА (ОР 7,3) [9–10, 54].
- Повышение уровня АМЦВ в большей степени ассоциируется с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА, чем АЦЦП [9–10, 54].

Исследование IgA РФ в сыворотке крови служит полезным дополнительным тестом для диагностики РА у пациентов, серонегативных по IgM РФ и АЦЦП [2].

- Показатели диагностического значения IgA РФ на ранней и развернутой стадиях РА (ДЧ 71–82 %; ДС 83,5 %; ОППР 4,3–4,9; ОПОР 0,3–0,2) выше по сравнению с IgM РФ (ДЧ 67 %; ДС 79 %; ОППР 3,2; ОПОР 0,4) и сопоставимы с таковыми у АМЦВ (ДЧ 69–85 %; ДС 81 %; ОППР 3,6–4,5; ОПОР 0,4–0,2).
- IgA РФ часто обнаруживается при РА с полиартикулярным вариантом начала заболевания и внесуставными (системными) проявлениями.
- Выявление IgA РФ ассоциируется с развитием деструктивного поражения суставов.

Кратность определения IgM/IgA РФ, АЦЦП и АМЦВ при РА составляет на ранней стадии 1 раз в 3 мес, на развернутой стадии – 1 раз в 3–6 мес, на поздней стадии – 1 раз в год.

Важным аспектом лабораторной диагностики РА является исследование СОЭ и СРБ.

- СОЭ и СРБ служат критерием диагноза РА [53].
- Определение СОЭ используется при подсчете воспалительной активности по индексу DAS 28, СРБ – по индексам DAS 28-СРБ и SDAI [9–10, 52–53].
- Увеличение концентрации СРБ ассоциируется с повышенным риском тяжелого деструктивного поражения суставов при раннем РА [9–10].

Рекомендуемая кратность определения СОЭ и СРБ при РА составляет 1–2 раза в месяц при высокой, 1 раз в 3 мес при умеренной, 1 раз в 3–6 мес при низкой воспалительной активности болезни.

ГЛАВА 5. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

АФС – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием рецидивирующих тромбозов (артериальных и/или венозных) и акушерской патологии (чаще синдрома потери плода), патогенетически связанных с синтезом аФЛ [55]. аФЛ – гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов, и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови. аФЛ являются серологическим маркером АФС и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании. В число лабораторных диагностических критериев АФС входят положительные результаты обнаружения ВА, и/или аКЛ классов IgG/IgM, и/или а β 2-ГП I классов IgG/IgM [9–10, 56–57]. IgA аКЛ и IgA а β 2-ГП I, антитела к другим ФЛ и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси ФЛ, протромбину, белкам C, S, Z, аннексину V и др.) не включены в классификационные критерии АФС, однако обсуждается возможность использования некритериальных аФЛ в качестве дополнительных маркеров для диагностики серонегативного по ВА, IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM а β 2-ГП I АФС. В ряде случаев обнаружение некритериальных аФЛ ассоциируется с пре-АФС (или вероятным АФС), который характеризуется наличием у больных сетчатого ливедо, хорей, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений [56–57].

В 2023 г. ACR/EULAR разработаны новые классификационные критерии АФС [57], которые отличаются от предыдущих (Саппоро, 2006) [56] взвешенной оценкой в баллах и выделением обязательного критерия включения.

Критерий включения

- По крайней мере один клинический критерий (подтвержденный медицинскими документами) *плюс* положительный результат тестирования аФЛ (обнаружение ВА, или средних (40–79 ЕД) либо высоких (≥ 80 ЕД) уровней IgG/IgM аКЛ или IgG/IgM а β 2-ГП I) в течение 3 лет после выявления клинического критерия.

Если критерий включения имеется, применяются дополнительные критерии с оценкой в баллах (в диапазоне от 1 до 7 баллов каждый), которые подразделяются на 8 доменов (D):

- 6 клинических доменов (D1–D6) (макровазкулярные венозные тромбозы, микровазкулярные нарушения, акушерская патология, поражение клапанов сердца, гематологические нарушения – тромбоцитопения);
- 2 лабораторных домена (D7–D8).

D7. Выявление ВА в функциональных коагуляционных тестах

- Положительный ВА (однократный) (1 балл).
- Положительный ВА (персистирующий, с обнаружением в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед) (5 баллов).

D8. Персистирующее выявление IgG/IgM аКЛ и/или IgG/IgM а β 2-ГП I методом ИФА в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед

- Умеренно (40–79 ЕД) или высоко позитивные (≥ 80 ЕД) уровни IgM аКЛ и/или IgM а β 2-ГП I (1 балл).
- Умеренно позитивные (40–79 ЕД) уровни IgG аКЛ и/или IgG а β 2-ГП I (4 балла).
- Высоко позитивные (≥ 80 ЕД) уровни IgG аКЛ или IgG а β 2-ГП I (5 баллов).
- Высоко позитивные (≥ 80 ЕД) уровни IgG аКЛ и IgG а β 2-ГП I (7 баллов).

В рамках каждого домена учитывается критерий с наибольшим количеством баллов; для постановки диагноза АФС необходимо набрать не менее 3 баллов из клинических и не менее 3 баллов из лабораторных доменов.

Из новых классификационных критериев АФС ACR/EULAR – 2023 следует, что наибольшее значение для лабораторной диагностики АФС и прогнозирования высокого риска развития тромботических осложнений имеет повторное обнаружение ВА и высокопозитивных уровней IgG аКЛ и/или IgG а β 2-ГП I, наименьшее – однократная идентификация ВА и повторное выявление умеренно/высокопозитивных уровней IgM аКЛ и/или IgM а β 2-ГП I в крови.

ВА должен определяться в плазме в двух или более исследованиях с интервалом не менее 12 нед в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах стандартным методом, включающим несколько этапов:

- а) удлинение фосфолипид-зависимого свертывания крови при использовании скрининговых коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тест с ядом гадюки Рассела);
- б) отсутствие нормализации времени свертывания по данным скрининговых тестов при смешивании с нормальной, лишенной тромбоцитов плазмой;
- в) нормализация удлиненного времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов;
- г) исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина).

Исследование ВА следует выполнять и интерпретировать на основе рекомендаций Международного общества тромбозов и гемостаза (International Society of Thrombosis and Haemostasis – ISTH) [57, 58]. Для подтверждения присутствия ВА необходима трехэтапная процедура (скрининг – исследование смешивания – подтверждение) с использованием двух скрининговых тест-систем (времени свертывания плазмы с разведенным ядом гадюки Рассела – dRVVT и чувствительного АЧТВ с диоксидом кремния и низким содержанием фосфолипидов в качестве активатора). ВА считается положительным, если хотя бы одна из двух тест-систем дает положительный результат после всех трех этапов. Результаты тестирования ВА следует интерпретировать с осторожностью, поскольку во время приема антикоагулянтов (антагонисты витамина К, гепарин, пероральные антикоагулянты прямого действия, непрямой ингибитор фактора Ха) могут возникать ложноположительные и отрицательные результаты.

IgG/IgM аКЛ должны определяться в сыворотке в средних (40–79 ЕД) или высоких (≥ 80 ЕД) концентрациях, в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять $\beta 2$ – ГП I-зависимые аКЛ [57].

IgG/IgM а β 2-ГП I должны определяться в сыворотке в средних (40–79 ЕД) или высоких (≥ 80 ЕД) концентрациях в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед с помощью стандартного ИФА [57].

Для обнаружения IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM а β 2-ГП I в сыворотке крови следует использовать только стандартные методы ИФА; не рекомендуется применять другие технологии твердофазного иммунного анализа (ИБ, новые автоматизированные методы ХЛИА и МИА) из-за крайне низкой степени согласованности умеренно/высокопозитивных результатов тестирования [57].

IgG аКЛ (ДЧ 45–68 %; ДС 71–75 %; ППК 0,763) и IgM аКЛ (ДЧ 35–69 %; ДС 72–81 %; ППК 0,704) имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность для диагностики АФС. ВА (ДЧ 29–59 %; ДС 81–86 %; ППК 0,750–0,930) и IgG/IgM а β 2 – ГП I (ДЧ 23–60 %; ДС 83–97 %; ППК 0,821) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM аКЛ [9–10].

Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений наиболее важное значение имеет тестирование ВА (ДЧ 59–65 %; ДС 82–87 %; ОР 3,04–7,62), IgG аКЛ (ДЧ 53–77 %; ДС 72–85 %; ППК 0,660–0,729; ОР 2,49–6,42) и IgG а β 2 – ГП I (ДЧ 24–58 %; ДС 80–95 %; ППК 0,620–0,779; ОР 2,4–9,8) [9–10].

Наиболее полезными прогностическими маркерами риска развития акушерской патологии являются ВА (ДЧ 55–58 %; ДС 88 %; ОР 3,0–8,7), IgG аКЛ (ДЧ 50–86 %; ДС

64–89 %; ППК 0,700; ОР 5,06–19,0) и IgG аβ2 –ГП I (ДЧ 50–75 %; ДС 84–89 %; ППК 0,720; ОР 7,0–27,0) [9–10].

Рекомендуемая кратность определения ВА, IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM аβ2 – ГП при АФС составляет 1 раз в 3–6 мес [9–10].

ГЛАВА 6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ

АНЦА-СВ – некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра: капилляров, венул, артериол и мелких артерий, патогенетически связанные с АНЦА со специфичностью к ПР-3 или МПО [59, 60].

Нозологические формы АНЦА-СВ:

- гранулематоз с полиангиитом (ГПА, гранулематоз Вегенера);
- микроскопический полиангиит (МПА);
- эозинофильный ГПА (ЭГПА) (Черджа–Стросс).

АНЦА – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. В зависимости от типа свечения в НРИФ на фиксированных этанолом нейтрофилах человека различают две основных разновидности АНЦА – цАНЦА и пАНЦА [9–10, 60]. Согласно международным рекомендациями 1999 г., первичным скрининговым тестом для исследования АНЦА являлась НРИФ на фиксированных этанолом нейтрофилах, а при положительных результатах определения цАНЦА и пАНЦА методом НРИФ следовало проводить подтверждающее исследование сывороток на аПР-3 и аМПО с помощью ИФА [9–10, 61]. цАНЦА проявляются диффузным цитоплазматическим гранулярным типом свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, реагируют с ПР-3 и являются диагностическим маркером ГПА [9–10, 60–61]. пАНЦА характеризуются гомогенным свечением цитоплазмы по периферии ядра нейтрофилов, реагируют с МПО и служат диагностическим маркером МПА, ЭГПА, быстро прогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома [9–10, 60–61]. Перинуклеарный тип свечения расценивается как артефакт, связанный с фиксацией нейтрофилов этанолом, приводящей к перераспределению положительно заряженных белков (МПО) вокруг отрицательно заряженной мембраны ядра. На фиксированных формалином нейтрофилах пАНЦА дают цитоплазматическое гранулярное свечение [9–10, 60–61]. Согласно новому международному консенсусу 2017 г., при АНЦА-СВ в качестве первичных тестов рекомендуется использовать определение аПР-3 и аМПО с помощью современных высокочувствительных и специфичных методов твердофазного иммунного анализа (ИФА, ФИА, ИБ, ХЛИА, МИА), а от НРИФ отказаться или применять как подтверждающий тест [62]. В многоцентровых исследованиях было показано, что клиническая информативность аПР-3 и аМПО при ГПА и МПА превышает таковую у цАНЦА и пАНЦА. Исследование АНЦА методом НРИФ в настоящее время рекомендуется для диагностики аутоиммунных заболеваний печени и воспалительных заболеваний кишечника, при которых выявляют преимущественно атипичные перинуклеарные АНЦА (аАНЦА), идентифицируемые НРИФ на нейтрофилах, фиксированных этанолом, в виде линейного свечения по периферии ядра или диффузного неоднородного свечения перинуклеарной цитоплазмы нейтрофилов или гомогенного диффузного цитоплазматического свечения. В НРИФ на нейтрофилах, фиксированных формалином, аАНЦА характеризуются перинуклеарным свечением или отсутствием свечения. Таргетными антигенами для атипичных пАНЦА служат различные ядерные (гистоновый белок H1, негистоновые белки хроматина HMG-1 и HMG-2) и цитоплазматические (катепсин G, эластаза, лизоцим, β-глокуронидаза, лактоферрин, ВР1, α-энолаза, каталаза) белки нейтрофилов [60].

В 2022 г. ACR/EULAR разработаны новые классификационные критерии АНЦА-СВ [63-65].

- Лабораторные классификационные критерии ГПА включают положительные результаты определения цАНЦА или аПР-3 (5 баллов из ≥5 баллов, необходимых для классификации заболевания как ГПА), отсутствие пАНЦА или аМПО, а

также эозинофилии $\geq 1,0 \times 10^9$ л (наличие которых у больного оценивается в минус 1 и минус 4 балла соответственно) [63].

- Лабораторные классификационные критерии МПА включают положительные результаты определения пАНЦА или аМПО (6 баллов из ≥ 5 баллов, необходимых для классификации заболевания как МПА); отсутствие цАНЦА или аПР-3 и эозинофилии $\geq 1,0 \times 10^9$ л (наличие которых у больного оценивается в минус 1 и минус 4 балла соответственно) [64].
- Лабораторные классификационные критерии ЭГПА включают эозинофилию $\geq 1,0 \times 10^9$ л (5 баллов из ≥ 6 баллов, необходимых для классификации заболевания как эозинофильного ГПА); отсутствие цАНЦА или аПР-3 (наличие которых у больного оценивается в минус 3 балла) [65].

Клиническое значение АНЦА

- Обнаружение цАНЦА/аПР-3 является высокоспецифичным диагностическим маркером ГПА (ДЧ 63–91 %, ДС 95–99 %) [9–10, 60, 63].
- Выявление пАНЦА/аМПО служит полезным диагностическим маркером МПА (ДЧ 50–75 %, ДС 80–98 %) и ЭГПА [9–10, 60, 64–65].
- ДЧ АНЦА варьирует от 34 до 92 % в зависимости от активности, формы, стадии заболевания, распространенности патологического процесса и проводимой терапии [9–10, 60].

Рекомендуемая кратность определения цАНЦА/аПР-3 и пАНЦА/аМПО составляет 1 раз в 3–6 мес [9–10, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным клиническим рекомендациям и стандартам, центральное место в лабораторной диагностике САРЗ занимают иммунологические тесты, связанные с обнаружением органонеспецифических аутоантител в сыворотке крови. Основными диагностическими лабораторными маркерами САРЗ являются антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, антифосфолипидные антитела и антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Наряду с аутоантителами, наиболее полезными маркерами САРЗ служат маркеры воспаления СОЭ и С-реактивный белок, позволяющие оценить активность, прогноз болезни и эффективность проводимой терапии. Однако в реальной клинической практике показатели диагностической чувствительности и специфичности лабораторных биомаркеров могут отличаться от таковых при исследовании специально отобранных групп пациентов и здоровых лиц. В связи с тем что большинство иммунологических лабораторных тестов имеет недостаточную специфичность, назначение и оценка результатов лабораторных исследований должна проводиться в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Насонов, Е. Л., Насонова, В. А. Ревматология. Национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
2. Насонов, Е. Л., Александрова, Е. Н., Новиков, А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии // Вестник РАМН. – 2015. – № 70(2). – С. 169–182. – doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
3. Насонов, Е. Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии // Научно-практическая ревматология. – 2023. – № 61(4). – С. 397–420. – doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
4. McGonagle, D., McDermott, M. F. A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med. 2006;3(8):e297. – doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
5. Wang, L., Wang, F. S., Gershwin, M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med. 2015;278(4):369-95. – doi: 10.1111/joim.12395
6. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Насонов, Е. Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54(3). – С. 324–38. – doi: 10.14412/1995-4484-2016-324-338
7. Tozzoli, R., Bonaguri, C., Melegari, A., Antico, A., Bassetti, D., Bizzaro, N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory // Clin Chem Lab Med. – 2013. – № 51(1). – С. 129–38. – doi: 10.1515/cclm-2012-0191
8. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51(4). – С. 368–76. – doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1246
9. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Насонов, Е. Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний (клинические рекомендации) // Лабораторная служба. – 2015. – № 4(2). – С. 44–58. – doi.org/10.17116/labs20154244-58
10. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Насонов, Е. Л. Лабораторная диагностика ревматических болезней. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 302–20.
11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction // Arthritis Rheum. – 2002. – № 47(4). – P. 429–33. – doi: 10.1002/art.10381
12. Wiik, A. S., Gordon, T. P., Kavanaugh, A. F., Lahita, R. G., Reeves, W., van Venrooij, W. J. et al. IUIS/WHO/AF/CDC Committee for the Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology // Arthritis Rheum. – 2004. – № 51(2). – P. 291-8. – doi: 10.1002/art.20229
13. Meroni, P. L., Biggioggero, M., Pierangeli, S. S., Sheldon, J., Zegers, I., Borghi, M. O. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases // Nat Rev Rheumatol. – 2014. – № 10(1). – P. 35–43. – doi: 10.1038/nrrheum.2013.180
14. Agmon-Levin, N., Damoiseaux, J., Kallenberg, C., Sack, U., Witte, T., Herold, M. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies // Ann Rheum Dis. – 2014. – № 73. – P. 17–23. – doi:10.1136/annrheumdis-2013-203863
15. Kavanaugh, A., Tomar, R., Reveille, J., Solomon, D., Homburger, H. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists // Arch Pathol Lab Med. – 2000. – № 124. – P. 71–81.
16. Giacomelli, R., Afeltra, A., Alunno, A., Bartoloni-Bocci, E., Berardicurti, O., Bombardieri, M. et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases –

- evidence based analysis // *Autoimmun Rev.* – 2019. – № 18(1). – P. 93–106. – doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003
17. Aggarwal, A. Role of autoantibody testing // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2014. – № 28(6). – P. 907–20. – doi: 10.1016/j.berh.2015.04.010
 18. Didier, K., Bolko, L., Giusti, D., Toquet, S., Robbins, A., Antonicelli, F., Servettaz, A. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? // *Front. Immunol.* – 2018. – № 26. – P. 9–541. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
 19. Kang, E. H., Ha, Y. J., Lee, Y. J. Autoantibody Biomarkers in Rheumatic Diseases // *Int J Mol Sci.* – 2020. – № 21(4). – P. 1382. – doi: 10.3390/ijms21041382
 20. Costenbader, K. H., Chibnik, L. B., Schur, P. H. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance // *Clin Exp Rheumatol.* – 2007. – № 25(5). – P. 746–9.
 21. Pepys, M. B., Hirschfield, G. M. C-reactive protein: a critical update // *J Clin Invest.* – 2003. – № 111. – P. 1805–12. – doi: 10.1172/jci200318921
 22. Ridker, P. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke // *Circulation.* – 2003. – № 108. – P. 81–85. – doi:10.1161/01.cir.0000093381.57779.67
 23. Mahler, M., Meroni, P. L., Bossuyt, X., Fritzler, M. J. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as antinuclear antibodies // *J Immunol Res.* – 2014. – 315179. – doi: 10.1155/2014/315179
 24. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Верижникова, Ж. Г., Лукина, Г. В. Современный взгляд на проблемы исследования антинуклеарных антител при системной красной волчанке (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2018. – № 63(6). – 340–8. – doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-340-348
 25. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Казаков, С. П., Клюквина, Н. Г., Васильев, В. И., Лукина, Г. В. Актуальные вопросы стандартизации исследования антинуклеарных антител методом непрямой иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках // *Медицинский алфавит.* – 2022. – № 29. – P. 36–40. – doi.org/10.33667/2078-5631-2022-29-36-40
 26. Bonroy, C., Vercammen, M., Fierz, W., Andrade, L. E. C., Van Hoovels, L., Infantino, M. et al. European Federation of Laboratory Medicine (EFLM) Working Group “Autoimmunity Testing”, the European Autoimmune Standardization Initiative (EASI) and International Consensus on Antinuclear Antibody Patterns (ICAP). Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP // *Clin Chem Lab Med.* – 2023. – № 61(7). – P. 1167–98. – doi: 10.1515/cclm-2023-0209
 27. Новиков, А. А., Александрова, Е. Н., Лукина, Г. В., Казаков, С. П. Определение антинуклеарных антител: рекомендации EFLM, EASI, ICAP И РАМЛД // *Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей клинической практике (2)».* – 2023. – № 31. – P. 21–5. – doi.org/10.33667/2078-5631-2023-31-21-25
 28. Solomon, D. H., Kavanaugh, A. J., Schur, P. H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing // *Arthritis Rheum.* – 2002. – № 47 (4). – P. 434–44. – doi: 10.1002/art.10561
 29. Meroni, P. L., Schur, P. H. ANA screening: an old test with new recommendations // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – № 69.1– P. 420–2. – doi: 10.1136/ard.2009.127100
 30. Damoiseaux, J., Andrade, L. E. C., Carballo, O. G., Conrad, K., Francescantonio, P. L. C., Fritzler, M. J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective // *Ann Rheum Dis.* – 2019. – № 78(7). P. 879–89. – doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436

31. Александрова, Е. Н., Верижникова, Ж. Г., Новиков, А. А., Баранов, А. А., Абайтова, Н. Е., Лапкина, Н. А., Роггенбук, Д., Насонов, Е. Л. Автоматизированный анализ антинуклеарных антител методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием HEp-2 клеток // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 60(3). – P. 30-5.
32. Chan, E. K. L., von Mühlen, C. A., Fritzler, M. J., Damoiseaux, J., Infantino, M., Klotz, W. et al. ICAP Committee. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives // J Appl Lab Med. – 2022. – № 7(1). – P. 322-30. – doi: 10.1093/jalm/jfab140
33. von Mühlen, C. A., Garcia-De La Torre, I., Infantino, M., Damoiseaux, J., Andrade, L. E. C., Carballo, O. G. et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative // Immunol Res. – 2021. – № 69(6). – P. 594–608. – doi: 10.1007/s12026-021-09233-0
34. Tan, E. M., Feltkamp, T. E., Smolen, J. S., Butcher, B., Dawkins, R., Fritzler, M. J. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals // Arthritis Rheum. – 1997. – № 40(9). – P. 1601-11. – doi: 10.1002/art.1780400909
35. Александрова, Е. Н., Новиков, А. А., Лукина, Г. В., Клюквина, Н. Г., Васильев, В. И., Казаков, С. П. Современные стандарты исследования антинуклеарного фактора при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях. Методические рекомендации. – М., 2023.
36. Kavanaugh, A. F., Solomon, D. H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests // Arthritis Rheum. – 2002. – № 47(5). – P. 546-55. – doi: 10.1002/art.10558
37. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus // Ann Rheum Dis. – 2019. – № 78(9). – P. 1151-9. – doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
38. Bertsias, G., Ioannidis, J., Boletis, J., Bombardieri, S., Cervera, R., Dostal, C. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // Ann Rheum Dis. – 2008. – № 67. – P. 195–205. – doi: 10.1136/ard.2007.070367
39. Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M. et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76(1). – P. 9–16. – doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
40. Kiss, E., Shoenfeld, Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? // Clin Rev Allergy Immunol. – 2007. – № 32(1). – P. 37–46. – doi: 10.1007/BF02686080
41. Reveille, J., Solomon, D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies // Arthritis Rheum. – 2003. – № 49. – P. 399–412. – doi: 10.1002/art.11113
42. Ананьева, Л. П., Александрова, Е. Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54(1). – P. 86–99. – doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-86-99>
43. van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of

- Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum.* – 2013. – № 65(11). – P. 2737-47. – doi: 10.1002/art.38098
44. Nihtyanova, S. I., Denton, C. P. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis // *Nat Rev Rheumatol.* – 2010. – № 6. – P. 112-6. – doi: 10.1038/nrrheum.2009.238
45. Lundberg, I. E., Tjårnlund, A., Bottai, M., Werth, V. P., Pilkington, C. M., Alfredsson, L. et al. International Myositis Classification Criteria Project consortium, The Euromyositis register and The Juvenile Dermatomyositis Cohort Biomarker Study and Repository (JDRG) (UK and Ireland). 2017 European League Against Rheumatism /American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – № 76(12). – P. 1955-64. – doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211468
46. Соловьев, С. К. Системная красная волчанка. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 113-36.
47. Ананьева, Л. П. Системная склеродермия. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 144-68.
48. Васильев, В. И. Болезнь (синдром) Шегрена. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 230-41.
49. Антелава, О. Н., Насонов, Е. Л. Идиопатические воспалительные миопатии. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 167-79.
50. Sharp, G. C., Irvin, W. S., Tan, E. M. et al. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen // *Am J Med.* – 1972. – № 52(2). – P. 148-59.
51. Шаяхметова, Р. У., Ананьева, Л. П. Смешанное заболевание соединительной ткани // *Современная ревматология.* – 2019. – № 13(1). – P. 11–8. – doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-11-18
52. Насонов, Е. Л., Каратеев, Д. Е. Ревматоидный артрит. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 17–57.
53. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O. 3rd et al. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62(9). – P. 2569-81. – doi: 10.1002/art.27584
54. Taylor, P., Gartemann, J., Hsieh, J., Creeden, J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis // *Autoimmune Diseases.* – 2011. – P. 815038. – doi: 10.4061/2011/815038
55. Решетняк, Т. М. Антифосфолипидный синдром. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 137-43.
56. Miyakis, S., Lockshin, M., Atsumi, T., Branch, D., Brey, R., Cervera, R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J Thromb Haemost.* – 2006. – № 4. – P. 295–306. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
57. Barbhaiya, M., Zuily, S., Naden, R., Hendry, A., Manneville, F., Amigo, M. C. et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria // *Arthritis Rheumatol.* – 2023. – № 75. – P. 1687–1702. – doi: 10.1002/art.42624
58. Devreese, K. M., de Groot, P. G., de Laat, B., Erkan, D., Favaloro, E. J., Mackie, I. et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation // *J Thromb Haemost.* – 2020. – № 18. – P. 2828–39. – doi: 10.1111/jth.15047

59. Бекетова, Т. В. Системные васкулиты. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 182–206.
60. Mukhtyar, C., Flossmann, O., Hellmich, B., Bacon, P., Cid, M., Cohen-Tervaert, J. W. et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67. – P. 1004-10. – doi: 10.1136/ard.2007.071936
61. Savige, J., Gillis, D., Benson, E., Davies, D., Esnault, V., Falk, R. J. et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) // *Am J Clin Pathol.* – 1999. – № 111(4). – P. 507-13. – doi: 10.1093/ajcp/111.4.507
62. Csernok, E., Mahrhold, J., Hellmich, B. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): Recent methodological advances-Lead to new consensus recommendations for ANCA detection // *J Immunol Methods.* – 2018. – 456:1-6. – doi: 10.1016/j.jim.2018.01.007
63. Robson, J. C., Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Craven, A., Judge, A. et al. DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. // *Ann Rheum Dis.* – 2022. – № 81(3). – P. 315-20. – doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795
64. Suppiah, R., Robson, J. C., Grayson, P. C., Ponte, C., Craven, A., Khalid, S. et al. DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis // *Ann Rheum Dis.* – 2022. – № 81(3). – P. 321-6. – doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
65. Grayson, P. C., Ponte, C., Suppiah, R., Robson, J. C., Craven, A., Judge, A. et al. DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis // *Ann Rheum Dis.* – 2022. – № 81(3). – P. 309-14. – doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794