

Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» - 2015

Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Представлены клинические рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний (РЗ), разработанные Ассоциацией ревматологов России (АРР) с учетом международных требований к методологии системного поиска и оценки качества доказательств. Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии. Клиническая информативность лабораторных исследований определяется путем расчета их диагностической чувствительности и специфичности, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов. Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением аутоантител. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и антифосфолипидные антитела. Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев системных аутоиммунных РЗ, используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний, играют важную роль в диагностике РЗ в ранней стадии, позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ, служат предикторами развития РЗ при отсутствии симптомов. Разработаны стандартные профили аутоантител, составлен перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики системных аутоиммунных РЗ. Важными лабораторными маркерами РЗ служат острофазовые показатели (СОЭ, СРБ и др.), позволяющие оценить воспалительную активность болезни, характер прогрессирования и прогноз при хроническом воспалительном процессе, эффективность терапии. Другие лабораторные биомаркеры (иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, цитокины, маркеры активации эндотелия, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани и др.) имеют меньшее клиническое значение для диагностики РЗ по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления.

Ключевые слова: ревматические заболевания; лабораторная диагностика; биомаркеры; аутоантитела; маркеры воспаления.

Контакты: Елена Николаевна Александрова; aleksandrovaen2015@yandex.ru

Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2015. Современная ревматология. 2015;9(4):25-36.

The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia»

Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

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

The paper gives the clinical guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases (RDs) elaborated by the Association of Rheumatologists of Russia in terms of the international requirements for methodology of a system search and assessment of the quality of evidence. The main goal of the laboratory diagnosis of RDs is to obtain objective information on the presence and pattern of immunopathological changes in a patient, which is an important tool for the early diagnosis, assessment of activity and severity of the disease, and its prediction, and efficiency of performed therapy. The clinical informative value of laboratory studies is determined by calculating their diagnostic sensitivity and specificity and the likelihood ratio for positive and negative results. Serological antibody detection tests hold a central position in the laboratory diagnosis of RDs. The main diagnostic laboratory markers of the latter are antinuclear antibodies, rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and antiphospholipid antibodies. The positive results of autoantibody detection include diagnostic criteria for systemic autoimmune RDs, are used to assess the activity and prognosis of these diseases, play an important role in the diagnosis of early stage RD, permit identification of individual clinical and laboratory RD subtypes, and serve as predictors for RDs in the absence of its symptoms. Standard autoantibody profiles were elaborated; a list of primary (screening), secondary (confirming), and addition-

al serological tests were made out to diagnose systemic autoimmune RDs. The important laboratory markers of RDs are acute phase indicators (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, etc.) that can assess the inflammatory activity of the disease, its progression pattern, and prognosis during the chronic inflammatory process, as well as therapeutic efficiency. Other laboratory biomarkers (immunoglobulins, immune complexes, cryoglobulins, complement components, cytokines, endothelial activation markers, lymphocyte subpopulations, genetic markers, bone and cartilage tissue metabolic parameters, etc.) are of less clinical value than autoantibodies and acute inflammatory phase parameters in diagnosing RD.

Keywords: rheumatic diseases; laboratory diagnosis; biomarkers; autoantibodies; inflammatory markers.

Contact: Elena Nikolaevna Aleksandrova; aleksandrovaen2015@yandex.ru

For reference: Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia». *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-25-36>

Методология

При разработке настоящих рекомендаций использовались публикации последней версии TheCochraneLibrary, базы данных Medline, PubMed (систематические обзоры и метаанализы), материалы рандомизированных клинических испытаний (РКИ), когортных исследований или исследований случай-контроль, статьи обзорного характера, материалы российских, международных и национальных рекомендаций по лабораторной диагностике ревматических заболеваний (РЗ). Уровни доказательности, принятые при составлении рекомендаций представлены в табл. 1.

Клиническая информативность лабораторных исследований определялась путем расчета диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС), отношения правдоподобия положительных (ОППР) и отрицательных (ОПОР) результатов. Наиболее полезными для диагностики РЗ считались лабораторные тесты с ОППР>5 и ОПОР<0,2; полезными – с ОППР>2 и ≤5, ОПОР>0,2 и ≤0,5; не имеющими пользы – с ОППР≤2 и ОПОР>0,5.

Рекомендации

1. Определение РЗ

По современной классификации РЗ относятся к континууму иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды (инфекции, курение и др.) дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа [1, 2].

2. Общие рекомендации

2.1. Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии (А) [3, 4].

2.2. Важной задачей стандартизации лабораторной диагностики РЗ являются сопоставление и гармонизация иммунологических тестов с международными и национальными референтными материалами (аттестованными стандартными образцами) и методами исследований, базами данных о референтных пределах анализируемых биомаркеров, алгоритмами оценки полученных результатов (А) [4–10].

2.3. Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител (А).

Комментарий. Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев системных РЗ; используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний; играют важную роль в диагностике РЗ в ранней стадии; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ; служат предикторами развития аутоиммунных РЗ при отсутствии симптомов [4, 5, 11–14].

2.4. При аутоиммунных РЗ тестирование аутоантител проводится в первую очередь с целью подтверждения диагноза у пациентов с недостаточным числом клинических проявлений. Обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза аутоиммунного заболевания (А).

Комментарий. 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 [4].

2.5. При оценке клинического значения аутоантител необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции (D).

Комментарий. При инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при аутоиммунных заболеваниях – стойкая выраженная гиперпродукция [4].

2.6. Аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. Аутоиммунные РЗ характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем аутоантител, оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных биомаркеров (B).

Комментарий. Разработаны стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ (табл. 2) [2, 15, 16].

2.7. Неспецифические нарушения иммунитета (гипериммуноглобулинемия, снижение концентрации комплемента) могут косвенно указывать на развитие системного РЗ и служат показаниями для исследования аутоантител (C) [4, 5].

2.8. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антиядерные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ; А).

Комментарий. Разработан перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики аутоиммунных РЗ (табл. 3). Скрининговые тесты должны обладать высокой ДЧ, а подтверждающие тесты – высокой ДС [4, 5].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 1. Уровни доказательности, принятые при разработке рекомендаций

| | |
|---|---|
| A | Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию |
| B | Высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль, либо высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, либо РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию |
| C | Когортное исследование, или исследование случай-контроль, или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию, либо РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию |
| D | Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов |

Таблица 2. Стандартные профили аутоантител для диагностики системных аутоиммунных РЗ

| Заболевание | Профиль |
|---------------------|---|
| СКВ | АНФ, анДНК, aSm, aRo/SS-A, aLa/SS-B, aРНП, АКЛ, aC1q, проба Кумбса |
| РА | IgM/IgA РФ, антитела к цитрулинированным белкам – АЦЦП, АМЦВ, АКА, АПФ, антифилагриновые антитела, антитела к Ra 33, ViP (P-68) |
| АФС | IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM к аβ ₂ -ГПИ, ВА |
| ССД | АЦА, АНА (aTh/To, антитела к РНК-полимеразе III, aPM-Scl, aU1 РНП), антитела к фибрилларину – aU3 РНП) |
| ПМ/ДМ | Антитела к аминоксилсинтетазам тРНК – Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; aSRP, Mi-2, PM-Scl, KJ |
| Системные васкулиты | цАНЦА, пАНЦА, аПРЗ и МПО |

Примечание. АПФ – антиперинуклеарный фактор.

2.9. Наиболее полезными маркерами острофазового ответа при РЗ являются СОЭ и СРБ (А).

Комментарий. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, когортных и описательных исследований, СОЭ и СРБ позволяют оценить воспалительную активность заболевания, характер прогрессирования и прогноз при хроническом воспалительном процессе, а также эффективность противовоспалительной терапии [4].

2.10. Другие лабораторные биомаркеры РЗ (цитокины, маркеры активации эндотелия, иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани, маркеры апоптоза и др.) имеют меньшее клиническое значение по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления (С).

Комментарий. Могут быть полезными для мониторинга активности заболевания и прогнозирования ответа на лечение (данные описательных исследований) [2, 4].

3. Аутоантитела

3.1. АНА – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра.

3.1.1. «Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышины или крысиной печени (почек) либо клеток линии

HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека). При тестировании АНА методом НРИФ их традиционно обозначают как антинуклеарный фактор (АНФ). Оценка результатов НРИФ проводится с указанием максимального титра обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках, а также интенсивности и типа иммунофлюоресценции. Характер свечения отражает присутствие различных типов АНА, в определенной степени специфичных для ряда аутоиммунных РЗ (А) [5, 11, 17, 18].

3.1.2. Другие скрининговые методы определения АНА – иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ), новые методы твердофазного анализа, включая мультиплексные диагностические платформы на основе микрочастиц, устанавливающие наличие в сыворотках антител к смеси ядерных антигенов, – увеличивают процент ложноотрицательных и ложноположительных результатов и не могут заменить тестирование АНФ с помощью НРИФ (А) [4, 11, 17, 18].

3.1.3. У пациентов с положительными результатами определения АНФ рекомендуется проведение подтверждающих тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам (нДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, рибонуклеопротеин – РНП) с использованием методов ИФА, ИБ, двойной иммунодиффузии (ДИД), контриммуноэлектрофореза (КИЭФ) и др. (А). Некоторые типы АНА (антицентромерные, PCNA, антитела к митотическому аппарату клетки-NUМА) обнаруживаются только методом НРИФ на HEp-2-клетках, что исключает необходимость их дальней-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 3. Алгоритм лабораторной диагностики системных аутоиммунных РЗ

| Диагноз | АНА-НРИФ | анДНК | aSm | aU1РНП | aSSA/SSB | aScl-70 | aJo-1 | ariboРНП | АНЦА-НРИФ | МРО-АНЦА | PR3-АНЦА | АКЛ | aβ ₂ -ГП | IgM РФ | АЦЦП |
|---|----------|-------|-----|--------|----------|---------|-------|----------|-----------|----------|----------|-----|---------------------|--------|------|
| СКВ | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 | | | 2 | | | | 2 | 3 | 3 | |
| СШ | 1 | 3 | 3 | | 2 | | | 3 | | | | 3 | | 3 | |
| ССД | 1 | | | 2 | | 2 | | | | | | 3 | | | |
| СЗСТ | 1 | 2 | 2 | 2 | | | | 2 | | | | 3 | | 3 | |
| ПМ/ДМ | 1 | | | 2 | | | 2 | | | | | | | | |
| АФС | 1 | | | | | | | | | | | 1 | 2 | | |
| РА | | | | | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| Васкулиты с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра | | | | | | | | | 1 | 2 | 2 | | | | |
| Заболевания соединительной ткани | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | | 1 | 3 | | 1 | 2 | 1 | |

Примечание. 1 – первичные скрининговые тесты, 2 – подтверждающие тесты, 3 – дополнительные тесты. Добавить подтверждающие тесты для диагностики ССД (АЦА; антитела к РНК-полимеразе III), ПМ/ДМ (антитела к аминоксилсинтетазам т-РНК, SRP, Mi-2, PM-Scl, Ku) и АФС (ВА).

шого исследования с помощью подтверждающих тестов (А). Некоторые разновидности антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА), в частности антитела к SS-A/Ro, рибосомальному белку Р и Jo-1, могут не выявляться методом НРИФ-Нер-2. При отрицательных вариантах определения данных антител в НРИФ-Нер-2, но высокой вероятности наличия у больного системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шёгрена (СШ), неонатальной волчанки, врожденной поперечной блокады сердца или полимиозита/дерматомиозита (ПМ/ДМ) следует использовать альтернативные методы идентификации данных аутоантител – ИФА, ИБ и др. (А) [4, 11, 17, 18].

3.1.4. Нормальные титры АНФ в сыворотке крови составляют <1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных и <1:160 при использовании Нер-2-клеток (А) [4, 11, 17, 18].

3.1.5. Тестирование АНФ очень полезно для диагностики СКВ: ДЧ – 93%, ДС – 57%, ОППР – 2,2, ОПОР – 0,11 (положительные результаты обнаружения АНФ служат диагностическим критерием СКВ – А) и ССД: ДЧ – 85%, ДС – 54%, ОППР – 1,86, ОПОР – 0,27 (А); полезно для диагностики СШ, ассоциирующегося с СКВ: ДЧ – 48%, ДС – 52%, ОППР – 0,99, ОПОР – 1,01 (А) и менее полезно для диагностики ПМ/ДМ: ДЧ – 61%, ДС – 63%, ОППР – 1,67, ОПОР – 0,61 (А). Позитивность по АНФ рассматривается в качестве диагностического критерия лекарственной волчанки, системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), аутоиммунного гепатита (А). АНФ является ценным маркером для определения прогноза и мониторинга течения ювениль-

ного хронического артрита в сочетании с увеитом (А) и вторичного феномена Рейно, ассоциирующегося с системными РЗ (А). Положительные результаты определения АНФ не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии (А/В) [4, 11].

3.1.6. Рекомендуемая частота определения АНФ составляет 1 раз в 6 мес – 1 год (D) [10].

3.2. **Антитела к ДНК** подразделяются на два основных типа: антитела, реагирующие с двуспиральной (нативной) ДНК (дсДНК) и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) ДНК (осДНК).

3.2.1. Антитела к ДНК являются серологическим маркером СКВ. Для диагностики СКВ более специфичны антитела к осДНК, чем антитела к дсДНК, которые присутствуют в сыворотках больных при других РЗ и не имеют существенного диагностического значения (А) [4, 12].

3.2.2. Стандартными методами определения антител к дсДНК в сыворотке крови служат ИФА, НРИФ с использованием в качестве субстрата *Criethidia luciliae* и радиоиммунный анализ (РИА; тест Farr; А). Первичным скрининговым тестом для обнаружения антител к дсДНК является метод ИФА (А). С помощью ИФА определяются как низко-, так и высокоavidные антитела к дсДНК, что обуславливает меньшую специфичность данного теста по сравнению с другими методами. Наряду с этим большое количество ложноположительных результатов при использова-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

нии ИФА может быть вызвано контаминацией дсДНК с молекулами осДНК и спонтанной денатурацией дсДНК с образованием осДНК. ИФА выявляет IgG- и IgM-антитела к дсДНК, при этом наибольшее клиническое значение имеют IgG-антитела к дсДНК. При положительных результатах ИФА антител к дсДНК рекомендуется проведение подтверждающих тестов, включая НРИФ и метод Fag, обладающих меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью для диагностики СКВ (А). В основе метода НРИФ с использованием простейшего жгутикового микроорганизма *Crithidia luciliae* лежит взаимодействие антител к дсДНК с кинетопластом жгутика, имеющим гигантскую митохондрию, содержащую большое количество кольцевых молекул дсДНК, не ассоциированных с гистоновыми белками. Методом НРИФ выявляются IgG- и IgM-антитела к дсДНК со средней avidностью. Метод Fag, основанный на преципитации меченой [3H]-ДНК антителами к дсДНК с помощью насыщенного раствора сульфата аммония, позволяет измерять высокоавидные антитела к дсДНК [4, 12].

3.2.3. Нормальный уровень антител к дсДНК при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <10–20 МЕ/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов), НРИФ с *Crithidia luciliae* <1:10, метода Fag <7 МЕ/мл (В) [4].

3.2.4. Тестирование антител к дсДНК очень полезно для диагностики СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ: ДЧ – 57,3%, ДС – 97,4%, ОППР – 44,6, ОПОР – 0, 49 (А). Наличие антител к дсДНК является обязательным диагностическим критерием СКВ [4, 12, 14, 19].

3.2.5. Определение антител к дсДНК при СКВ полезно для оценки активности патологического процесса: ДЧ – 66,0%, ДС – 66,0%, ОППР – 4,14, ОПОР – 0, 51 (А) и поражения почек: ДЧ – 86,0%, ДС – 45,0%, ОППР – 1,7, ОПОР – 0, 3 (А) [4, 12, 14].

3.2.6. Положительные результаты обнаружения антител к дсДНК не позволяют достоверно прогнозировать обострение СКВ (А) [12].

3.2.7. При других РЗ тестирование антител к дсДНК не件озуно, так как они выявляются очень редко (<5% случаев) и в низких титрах (А) [12].

3.2.8. Рекомендуемая частота определения антител к дсДНК составляет 1 раз в 3 мес (В) [12, 14].

3.3. Антитела к гистонам. Гистоны – основные белковые компоненты ядра клетки, которые подразделяются на 5 классов (Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4).

3.3.1. Стандартными методами определения антител к гистонам в сыворотке крови являются ИФА и ИБ (В) [4, 20].

3.3.2. Верхний предел референтного интервала (ВПРИ) антител к гистонам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <40 ЕД /мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.3.3. Определение антител к гистонам в ряде случаев件озуно для диагностики лекарственной волчанки (Д).

Комментарий. По данным описательных исследований, антитела к гистонам наиболее часто выявляются при лекарственной волчанке, индуцированной прокаинамидом и гидралазином (ДЧ 50–100%), однако могут определяться у больных, принимающих данные препараты, но не имеющих симптомов

волчанки (ДЧ 44%), и у больных СКВ (ДЧ 50–80%). ДС антител к гистонам составляет 86% [4, 20].

3.3.4. Рекомендуемая частота определения антител к гистонам – 1 раз в 6 мес – 1 год [10, 20].

3.4. Антитела к нуклеосомам (антихроматиновые антитела, антитела к дезоксирибонуклеопротеину, LE-клеточный фактор) взаимодействуют с эпитопами комплекса Н2А-Н2В-ДНК.

3.4.1. Стандартными методами определения антител к нуклеосомам в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, LE-клеточный тест (В) [4, 20].

3.4.2. ВПРИ антител к нуклеосомам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <20 ЕД /мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.4.3. Определение IgG-антител к нуклеосомам может быть件озуно для диагностики СКВ: ДЧ – 46–81%, ДС – 95–100% (С) и лекарственной волчанки, индуцированной прокаинамидом: ДЧ – 77%, ДС – 86–99% (С). Обнаружение антител к нуклеосомам ассоциируется с поражением почек при СКВ (С) и развитием аутоиммунного гепатита типа 1 (С) [4, 20].

3.4.4. Рекомендуемая частота определения антител к нуклеосомам составляет 1 раз в 6 мес – 1 год (Д) [10, 20].

3.5. Антитела к ЭЯА связываются с водорастворимыми ядерными антигенами и подразделяются на антитела к Sm, U1РНП, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70 и Jo-1.

3.5.1. В качестве первичного скринингового теста для выявления антител к ЭЯА рекомендуется определение АНФ методом НРИФ (А). 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 и ИБ (А). ИФА имеет высокую чувствительность, но недостаточную специфичность и используется для скрининга антител к ЭЯА у АНФ-положительных больных с последующим тестированием сывороток при помощи менее чувствительных, но более специфичных методов – ИБ, КИЭФ, ДИД (А). Недостатком метода ИБ является его более низкая чувствительность по сравнению с ИФА и КИЭФ, а также способность определять антитела преимущественно к линейным эпитопам (А) [4, 18, 20].

3.6. Антитела к Sm (Smith)-антигену. Sm-антиген состоит из 5 малых ядерных (мя) РНК (U1, U2, U4, U5, U6), связанных с 11 и более полипептидами (70 kd, А, В/В', С, С?, D, E, F, G). При СКВ антитела к Sm реагируют с В/В'- и D-полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 мяРНП, участвующими в сплайсинге пре-мРНК.

3.6.1. Стандартными методами определения антител к Sm в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ [4, 20].

3.6.2. ВПРИ антител к Sm при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет <25 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.6.3. Положительные результаты определения антител к Sm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ (ДЧ 8–20%, ДС 99%; А), однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания (А) [4, 19, 20].

3.6.4. Рекомендуется однократное определение антител к Sm (Д) [10, 20].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

3.7. Антитела к U1РНП реагируют с белковыми компонентами (70 kDa, А и С) U1мяРНП.

3.7.1. Стандартными методами определения антител к U1РНП в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (А) [4, 20].

3.7.2. ВПРИ антител к U1РНП при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.7.3. Выявление антител к U1РНП в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ: ДЧ – 95–100%, ДС – 98% (А); менее полезно для диагностики СКВ: ДЧ – 30%, ДС низкая (В); полезно для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов (В). В сыворотках 60% больных с положительными результатами определения антител к U1РНП выявляются антитела к Sm [4, 14, 20, 21].

3.7.4. Рекомендуемая частота определения антител к U1РНП составляет 1 раз в 3 мес (В) [10, 20].

3.8. Антитела к SS-A/Ro (Robert). SS-A/Ro-антиген – полипептиды 60 kDa и 52 kDa, образующие комплекс с RoРНК (hY1, hY3 и hY5).

3.8.1. Стандартными методами определения антител к SS-A/Ro в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (А) [4, 20].

3.8.2. ВПРИ антител к SS-A/Ro при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл; антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-A/Ro-60 kDa ≤ 10 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.8.3. Антитела к SS-A/Ro обнаруживаются в сыворотках 40–80% больных СШ и 30–50% больных СКВ. У 50% больных СШ и СКВ антитела реагируют с белками 60 и 52 kDa, у 40% больных СШ – только с белком 52 kDa и у 20% больных СКВ – только с белком 60 kDa комплекса SS-A/Ro (В/С) [20].

3.8.4. Положительные результаты обнаружения антител к SS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ (А) [22].

3.8.5. При беременности исследование сывороточного уровня антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-B/La-48 kDa полезно для прогнозирования риска развития полной поперечной блокады сердца у плода, антител к SS-A/Ro – для прогнозирования риска развития неонатального волчаночноподобного синдрома у новорожденных (В) [4, 14, 20].

3.8.6. У больных СКВ положительные результаты тестирования антител к SS-A/Ro ассоциируются с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ (В) [4, 14, 20].

3.8.7. Рекомендуемая частота определения антител к SS-A/Ro составляет 1 раз в 3 мес (Д) [10, 20].

3.9. 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.

3.9.1. Стандартными методами определения антител к SS-B/La в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (А) [4, 20].

3.9.2. ВПРИ антител к SS-B/La при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл и зависит от

рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.9.3. Антитела к SS-B/La обнаруживаются у 40–50% больных СШ и 20% больных СКВ (В/С) [20].

3.9.4. Положительные результаты определения антител к SS-B/La являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ (А) [22].

3.9.5. При беременности повышение сывороточного уровня антител к SS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода (В) [4, 14, 20].

3.9.6. При СШ обнаружение антител к SS-B/La ассоциируется с выраженной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез (С) и развитием экстрагангулярных проявлений – пурпуры, васкулита, лимфаденопатии (С) [4, 20].

3.9.7. При СКВ гиперпродукция антител к SS-B/La ассоциируется с низкой частотой поражения почек (С) [4, 14, 20].

3.9.8. Рекомендуемая частота определения антител к SS-B/La составляет 1 раз в 3 мес (В) [10, 20].

3.10. Склеродермические антитела – группа аутоантител, с высокой частотой выявляемых при различных вариантах ССД. К ним относятся антицентромерные антитела (АЦА), антитела к Scl-70 и АНА.

3.10.1. АЦА распознают более 6 центромерных нуклеопротеинов (ЦЕНП А-F).

3.10.1.1. Стандартным методом определения АЦА в сыворотке крови является НРИФ с помощью Нер-2-клеток (дискретный крапчатый тип свечения; А). Исследование АЦА методами ИФА и ИБ и не рекомендуется для широкого применения, так как диагностическая точность данных тестов недостаточно изучена (А) [4, 13].

3.10.1.2. ВПРИ для АЦА при тестировании сывороток методом НРИФ составляет $< 1:160$ [4].

3.10.1.3. Выявление АЦА ценно для диагностики ССД: ДЧ – 19–33%, ДС – 90–99,9%, ОППР – 2,3–327, ОПОР – 0,7–0,8 (А), особенно CREST-синдрома: ДЧ – 60–65%, ДС – 83–99,9%, ОППР – 3,5–650, ОПОР – 0,2–0,5 (А) [4, 13, 23, 24].

3.10.1.4. Положительные результаты определения АЦА являются полезным маркером для прогнозирования лимитированного поражения кожи (ДЧ 44%, ДС 79–93%, ОППР 2,1–6,1, ОПОР 0,6–0,7; А) и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (ДЧ 12%, ДС 71%, ОППР 0,41, ОПОР 1,2; А) [4, 13, 23, 24].

3.10.1.5. Рекомендуется однократное определение АЦА (Д) [13, 24].

3.10.2. Антитела к Scl-70 реагируют с топоизомеразой I (основной негистоновый хромосомный белок с молекулярной массой 70 kDa).

3.10.2.1. Стандартными методами определения антител к Scl-70 в сыворотке крови являются ДИД и ИБ (А). ИФА имеет более низкую специфичность для диагностики ССД (А) [4, 13].

3.10.2.2. ВПРИ антител к Scl-70 при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД/мл и зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов (С/Д) [4].

3.10.2.3. Определение антител к Scl-70 является весьма полезным для диагностики ССД: ДЧ – 20–40%, ДС – 90–100%, ОППР – 10–83, ОПОР – 0,6–1,5 (А) [4, 13, 23, 24].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

3.10.2.4. Положительные результаты определения антител к Scl-70 служат важным маркером для прогнозирования диффузного поражения кожи: ДЧ – 37–46%, ДС – 81–85%, ОППР – 2,0–2,7, ОПОР – 0,7–0,8 (А), высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза: ДЧ – 43–45%, ДС – 81–83%, ОППР – 2,3–2,5, ОПОР – 0,7 (А) и изменения функциональных легочных проб (А) [4, 13, 23, 24].

3.10.2.5. Рекомендуется однократное определения антител к Scl-70 (D) [13, 24].

3.10.3. Антинуклеолярные антитела – гетерогенная группа аутоантител, характеризующихся нуклеарным типом свечения при исследовании методом НРИФ. Антинуклеолярные антитела включают антитела к РМ-Scl, U3-RNP, Th/To и семейству РНК-полимераз I, II, III.

3.10.3.1. Для выявления различных антинуклеолярных антител в сыворотке крови используются методы иммунопреципитации (ИП), ДИД и ИБ (ВПРИ для антинуклеолярных антител зависит от техники определения; А) [4, 13].

3.10.3.2. Антинуклеолярные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность при ССД: ДЧ – 12–50%, ДС – 94–98%, ОППР – 4–31, ОПОР – 0,5–0,9 (С/D). Наибольшее диагностическое и прогностическое значение имеют антитела к РНК-полимеразе III, вошедшие в число диагностических критериев ССД (ДЧ 11,0–16,0%, ДС 97,6–99,5%, ОППР 6,7–22,0, ОПОР 0,9–1,0) и ассоциирующиеся с диффузным поражением кожи, развитием склеродермического почечного криза (В) [4, 13, 24].

3.11. Миозит-специфические антитела, реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами, являются серологическими маркерами идиопатических воспалительных миопатий, включая ПМ и ДМ. К миозит-специфическим антителам относятся антитела к аминоксилсинтезам т-РНК (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS), частицам сигнального распознавания (SRP) и Mi-2, миозит-ассоциированным антигенам – антитела к РМ-Scl, KJ.

3.11.1. Для выявления миозит-специфических антител в сыворотке крови используются методы ИБ, ИФА, ДИД, ИП (ВПРИ антинуклеолярных антител зависит от техники определения; С/D) [4, 25].

3.11.2. Миозит-специфические антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность в отношении диагностики и прогнозирования течения ПМ/ДМ. Миозит-специфические антитела выявляются примерно у 40% больных ПМ/ДМ. Частота обнаружения антител к Jo-1 при ПМ/ДМ составляет 11–20%, другим аминоксилсинтезам т-РНК – от 1 до 3%, SRP – 4%, Mi-2 – от 4 до 14% (С/D) [4, 25].

3.11.3. Положительные результаты определения антител к Jo-1 являются диагностическим критерием ПМ/ДМ с наличием антисинтезного синдрома, который характеризуется острым началом миозита, интерстициальным поражением легких, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно и изменением кожи кистей по типу «руки механика» (А) [4, 25].

3.11.4. Антитела к SRP обнаруживаются при ПМ, характеризующемся острым началом, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на терапию глюкокортикоидами (С/D) [4, 25].

3.11.5. Определение антител к Mi-2 полезно для диагностики классического стероид-чувствительного ДМ с благо-

приятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита (С/D) [4, 25].

3.11.6. Антитела к РМ-Scl ассоциируются с субтипом диффузной болезни соединительной ткани (ДБСТ), включающим признаки ССД, ПМ и поражение почек (С/D) [4, 25].

3.11.7. Антитела к KJ выявляются при миозите, феномене Рейно и интерстициальном поражении легких (С/D) [4, 25].

3.11.8. Рекомендуется однократное определение миозит-специфических антител (D) [25].

3.12. РФ – аутоантитела IgM-, IgA- и IgG-класса, реагирующие с Fc-фрагментом IgG.

3.12.1. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ (А) [4, 26, 27].

3.12.2. Стандартными методами определения IgM РФ служат реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера–Розе), иммунофелометрия и ИФА (А). В качестве скринингового теста может использоваться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок (С). Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунофелометрия, ИФА). Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низкоположительные (А) [4, 26, 27].

3.12.3. Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет $\leq 1:40$, нефелометрии ≤ 15 МЕ/мл, ИФА ≤ 20 МЕ/мл. Рекомендуется выделение негативных (меньших или равных верхней границе нормы – ВПРИ); низкопозитивных (≤ 3 ВПРИ) и высокопозитивных (> 3 ВПРИ) уровней IgM РФ (А) [4, 26, 27].

3.12.4. Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (А). При использовании общепринятой ВПРИ (15–20 МЕ/мл) ДЧ составляет 50–90%, ДС – 80–93%, ОППР – 4,86, ОПОР – 0,38. IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер РА, так как обнаруживается в сыворотках и при других РЗ, хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях и в пожилом возрасте. Применение высокопозитивных уровней IgM РФ (> 3 ВПРИ, т. е. ≥ 40 –50 МЕ/мл) сопровождается значительным увеличением его ДС (91–98%) и ОППР (22,7) при РА [4, 26, 27].

3.12.5. IgM РФ в высокой концентрации является полезным маркером для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов (А) и системных проявлений при РА (С) [4, 26, 27].

3.12.6. Тестирование IgM РФ позволяет прогнозировать эффективность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у больных РА. Серопозитивность по IgM РФ и высокий уровень этого маркера в крови до начала лечения рассматриваются в качестве предиктора хорошего ответа на терапию ритуксимабом (РТМ) при РА (А) [4, 27].

3.12.7. У серонегативных по IgM РФ пациентов в ранней стадии РА рекомендуемая кратность определения данного показателя составляет 1 раз в 3–6 мес, в развернутой стадии – 1 раз в год, в поздней стадии повторный анализ IgM РФ проводить нецелесообразно. У низко-/высокопозитивных боль-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

ных по IgM РФ кратность его определения должна составлять в ранней стадии 1 раз в 3 мес, в развернутой стадии – 1 раз в 3–6 мес, в поздней стадии – 1 раз в год (D).

Комментарий. При оценке кратности определения IgM РФ учитывались данные систематического обзора и описательных исследований о его нестабильности, положительной корреляции с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания и возможности сероконверсии на фоне проводимой терапии, а также рекомендации EULAR по лечению РА [27].

3.13. АЦБ – гетерогенная группа аутоантител, которые распознают антигенные детерминанты филлагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин, образующуюся в результате посттрансляционной модификации остатков аргинина под действием фермента пептидиларгининдеиминазы. Семейство АЦБ включает антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антиперинуклеарный фактор, антикератиновые антитела (АКА), антифиллагриновые антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

3.13.1. АЦБ обладают высокой ДС при РА (А/В/С). Среди АЦБ ведущую роль в клинической практике играет определение АЦЦП, которые являются наиболее стандартизованным маркером ранней диагностики и оценки прогноза РА (А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.2. Стандартными методами определения АЦЦП в сыворотке крови служат ИФА с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения, имеющих высокую связывающую активность в отношении широкого спектра антител, ассоциирующихся с РА (АЦЦП2 и АЦЦП3), а также хемилюминисцентный анализ на основе микрочастиц и электрохемилюминисцентный анализ (А). В качестве скринингового теста может применяться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод (С) [4, 26, 27].

3.13.3. ВПРИ при определении АЦЦП в сыворотке крови составляет 5–25 ЕД/мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВПРИ), низкопозитивных (≤ 3 ВПРИ) и высокопозитивных (> 3 ВПРИ) уровней АЦЦП (А) [4, 26, 27].

3.13.4. Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (А). АЦЦП – более высокоспецифичный диагностический маркер РА (ДЧ 49–91%, ДС 73–99%, ОППР 12,46–17,3, ОПОР 0,36–0,2), особенно в ранней стадии болезни (ДЧ 39–71%, ДС 93–99%, ОППР 6,04, ОПОР 0,74) по сравнению с IgM РФ (А). Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного по IgM РФ РА (частота обнаружения АЦЦП у IgM РФ-отрицательных больных РА составляет 20–40%; А), для дифференциальной диагностики РА с другими РЗ (А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.5. Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА (А/В/С). Прогностическая ценность АЦЦП в отношении развития выраженной суставной деструкции у больных РА значительно возрастает при совместном определении данного маркера с «shared epitope» (SE) HLA DRB1*0101, 0104, 0404 (А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.6. Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых (ОР 15,9) и у пациентов с ранним недифференцированным артритом (ОР 25–37,8; А/В/С) [4, 26, 27].

3.13.7. Тестирование АЦЦП позволяет прогнозировать эффективность терапии ГИБП у больных РА. Серопозитивность по АЦЦП и высокий уровень этого маркера в крови до начала лечения рассматриваются в качестве предиктора хорошего ответа на терапию РТМ (А) при РА [4, 27].

3.13.8. В поздней стадии РА исследование АЦЦП целесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АЦЦП в ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 мес, в развернутой стадии – однократно. У низкопозитивных по АЦЦП больных исследование АЦЦП в ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3–6 мес, в развернутой стадии – 1 раз в год. При высокой позитивности по АЦЦП в ранней и развернутой стадиях РА рекомендуется однократное исследование АЦЦП (D).

Комментарий. При оценке кратности определения АЦЦП учитывались данные систематического обзора и описательных исследований о большей стабильности АЦЦП по сравнению с IgM РФ (отсутствие выраженной корреляции с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания, сероконверсии в течение заболевания и на фоне проводимой терапии, увеличения частоты обнаружения в пожилом возрасте) и необходимости выделения АЦБ-положительного фенотипа РА, характеризующегося ускоренным рентгенологическим прогрессированием деструктивного поражения суставов, тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, с целью выбора метода эффективной терапии [27].

3.13.9. Стандартным методом определения АМЦВ в сыворотке крови является ИФА (А). В качестве скринингового теста применяется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках для измерения АМЦВ в цельной крови (С) [4, 27].

3.13.10. Верхняя граница нормы при определении АМЦВ с помощью ИФА составляет 20 ЕД/мл (А). Рекомендуется выделение негативных (\leq ВПРИ); низкопозитивных (≤ 3 ВПРИ) и высокопозитивных (> 3 ВПРИ) уровней АМЦВ (А) [4, 27].

3.13.11. Положительные результаты определения АМЦВ в сыворотке крови служат дополнительным диагностическим маркером РА при отрицательных результатах определения IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови (С). 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 (С) [4, 27].

3.13.12. АМЦВ являются полезным маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА (ОР 7,3; В) [4, 27].

3.13.13. С клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА в большей степени ассоциируется повышение уровня АМЦВ, чем АЦЦП (В/С) [4, 27].

3.13.14. В поздней стадии РА исследование АМЦВ целесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АМЦВ в ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 мес, в развернутой стадии – однократно. У низко-/высокопозитивных больных по АМЦВ исследование АМЦВ в ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3–6 мес, в развернутой стадии – 1 раз в 6 мес – 1 год (D).

Комментарий. При оценке кратности определения АМЦВ учитывались данные систематического обзора, метаанализа и описательных исследований о большей связи АМЦВ с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания по сравнению с АЦЦП, снижении уровня АМЦВ на фоне терапии ГИБП и необходимости выделения АЦБ-положительного фенотипа РА, характеризующегося ускоренным рентгенологическим прогрессированием деструктивного поражения суставов, тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, с целью выбора метода эффективной терапии [27].

3.14. АФЛ – гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков плазмы крови.

3.14.1. АФЛ являются серологическим маркером антифосфолипидного синдрома (АФС) и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании. В число лабораторных диагностических критериев АФС входят положительные результаты обнаружения антител к кардиолипину (АКЛ) классов IgG/IgM, антител к β_2 -гликопротеину I (β_2 -ГПИ) классов IgG/IgM и волчаночного антикоагулянта – ВА (А) [4, 28].

3.14.2. IgG/IgM АКЛ должны определяться в сыворотке в титрах, превышающих 40 GPL/MPL (или 99-й процентиль у здоровых доноров), в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять β_2 -ГПИ-зависимые АКЛ (А) [28].

IgG/IgM β_2 -ГПИ должны определяться в сыворотке с помощью стандартного ИФА в диагностических титрах, превышающих 99-й процентиль у здоровых доноров, в двух и более исследованиях с интервалом не менее 12 нед (А) [28].

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) [28]:

а) удлинение фосфолипид-зависимого свертывания крови при использовании скрининговых коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновый тест, 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).

Диагноз АФС не может быть установлен, если промежуток между выявлением АФЛ и клиническими признаками заболевания составляет менее 12 нед и более 5 лет (А) [28].

Для установления диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, АКЛ или β_2 -ГПИ); наличие у больного нескольких лабораторных критериев АФС сопровождается значительным увеличением риска тромботических осложнений (А) [28].

3.14.3. Антитела к другим фосфолипидам и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси фосфолипидов, протромбину, белкам С, S, Z и аннексину V) не имеют доказанного значения для диагностики АФС. В ряде

случаев обнаружение этих АФЛ ассоциируется с «пре-АФС» (или «вероятным» АФС), который характеризуется наличием у больных сетчатого ливеда, хореи, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений (С) [4, 28].

3.14.4. ВПРИ при определении IgG АКЛ в сыворотке крови варьирует от 4,0 до 30,0 GPL; IgM АКЛ – от 3,0 до 20,0 MPL; IgG/IgM β_2 -ГПИ – от 4,0 до 20,0 ЕД/мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуются ВПРИ для АФЛ соответствует 95-му процентилю (В). Рекомендуется выделение негативных (<ВПРИ), низкопозитивных (между 95–99-м процентилями), умеренно-позитивных (99-й процентиль – 80 GPL/MPL) и высокопозитивных (>80 GPL/MPL) уровней АКЛ (В) [4, 28, 29].

3.14.5. При использовании в качестве диагностических критериев АФС положительные результаты определения IgG АКЛ (ДЧ 45–68%; ДС 71–75%) и IgM АКЛ (ДЧ 35–69%; ДС 72–81%) имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность. ВА (ДЧ 29–59%; ДС 81–86%) и IgG/IgM β_2 -ГПИ (ДЧ 23–60%; ДС 83–97%) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM АКЛ (А) [4, 28, 29].

3.14.6. Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА (ДЧ 59–65%; ДС 82–87%; ОР 3,04–7,62), IgG АКЛ (ДЧ 53–77%; ДС 72–85%; ОР 2,49–6,42) и IgG β_2 -ГПИ (ДЧ 24–58%; ДС 80–95%; ОР 2,4–9,8) – А [4, 28, 29].

3.14.7. Для прогнозирования риска развития акушерской патологии при АФС наиболее полезными маркерами являются ВА (ДЧ 55–58%; ДС 88%; ОР 3,0–8,7), IgG АКЛ (ДЧ 50–86%; ДС 64–89%; ОР 5,06–19,0) и IgG β_2 -ГПИ (ДЧ 50–75%; ДС 84–89%; ОР 7,0–27,0) – А [4, 28, 29].

3.14.8. Рекомендуемая кратность определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM β_2 -ГПИ при АФС составляет 1 раз в 3–6 мес (D) [28, 29].

3.15. АНЦА – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. Различают два основных типа АНЦА – цитоплазматические АНЦА (цАНЦА), взаимодействующие с протеиназой 3 (ПР3), и перинуклеарные АНЦА (пАНЦА), специфичные в отношении миелопероксидазы (МПО). В некоторых случаях выявляются атипичные АНЦА (аАНЦА), направленные к неизвестным цитоплазматическим белкам и ламинам А, В1, С.

3.15.1. АНЦА являются серологическим маркером системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – АНЦА-СВ), к которым относятся гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера – ГВ), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа–Строс (А) [4, 30].

3.15.2. Первичным скрининговым тестом для определения АНЦА является метод НРИФ с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов (А). Если цАНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, то пАНЦА характеризуются перинуклеарным типом свечения, аАНЦА – диффузным мелкокрапчатым, гомогенным или линейным цитоплазматическим типом свечения. Перинуклеарный тип свечения расценивается как артефакт, связанный с фиксацией нейтрофилов этанолом, приводящей к перераспределению по-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

ложительно заряженных белков (МПО, лизоцим, эластаза, катепсин G, лактоферрин) вокруг отрицательно заряженной мембраны ядра, что может давать свечение, напоминающее таковое АНФ. Поэтому при определении пАНЦА методом НРИФ необходима постановка соответствующих контролей с фиксированными формалином нейтрофилами и с Нер-2-клетками. На фиксированных формалином нейтрофилах АНА дают характерное ядерное свечение, а пАНЦА — цитоплазматическое гранулярное.

При положительных результатах определения цАНЦА и пАНЦА методом НРИФ рекомендуется проводить подтверждающее исследование сывороток на антитела к ПРЗ и МПО с помощью ИФА (А) [4, 30].

3.15.3. Нормальный уровень цАНЦА и пАНЦА в сыворотке крови при использовании техники НРИФ составляет <1:16–1:20, ИФА <5,0–20,0 ЕД/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (В) [4].

3.15.4. Обнаружение цАНЦА методом НРИФ является высокоспецифичным диагностическим маркером ГВ (ДЧ 63–91%, ДС 95–99%) и менее полезно для диагностики МПА и синдрома Черджа–Строс (А) [4, 30].

3.15.5. Положительные результаты определения пАНЦА методом НРИФ в сочетании с ИФА МПО-АНЦА служат полезным диагностическим маркером МПА (ДЧ 50–75%, ДС 80–98%), синдрома Черджа–Строс, а также быстропрогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома (А) [4, 30].

3.15.6. ДЧ АНЦА варьирует от 34 до 92% в зависимости от активности, формы, стадии заболевания, распространенности патологического процесса и проводимой терапии (А) [4, 30].

3.15.7. Отсутствие АНЦА при узелковом полиартериите позволяет дифференцировать данную форму васкулита от МПА (А) [4, 30].

3.15.8. Повышение уровня цАНЦА/ПРЗ-АНЦА является фактором риска развития обострений ГВ на фоне ремиссии болезни (В) [4, 30].

3.15.9. Рекомендуемая кратность определения цАНЦА/ПРЗ-АНЦА и пАНЦА/МПО-АНЦА составляет 1 раз в 3–6 мес (D) [30].

4. Лабораторные маркеры воспаления

4.1. СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и другие факторы.

4.1.1. Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при ее повышении (А). Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрену зависит от возраста и пола, рассчитывается по формуле: для женщин СОЭ (мм/ч) = (возраст в годах+10)/2; для мужчин СОЭ (мм/ч) = (возраст в годах)/2 (А) [4,31].

4.1.2. Увеличение СОЭ служит лабораторным классификационным критерием РА (А) [26].

4.1.3. Повышение СОЭ >50 мм/ч является классификационным критерием гигантоклеточного артериита: ДЧ — 95% (В) [4].

4.1.4. Повышение СОЭ >35 мм/ч является диагностическим признаком ревматической полимиалгии: ДЧ — 95% (С) [4].

4.1.5. Определение СОЭ может быть полезным для оценки активности воспаления при гигантоклеточном арте-

риите (С), ревматической полимиалгии (используется при подсчете индекса SDAI PMR; С) и РА (используется при подсчете индекса DAS; А) [4].

4.1.6. Наиболее важными факторами несовпадения результатов определения СОЭ и СРБ у пациентов с РА и другими системными РЗ служат инфекция, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови (С) [4, 32].

4.1.7. Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1–3 мес (А) [4].

4.2. СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения.

4.2.1. В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая радиальную иммунодиффузию, иммунотурбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в диапазоне концентраций 5–500 мг/л (А). Высокочувствительный анализ СРБ (вчСРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов (иммуноферментного, иммунотурбидиметрического и иммунонефелометрического) в 10 раз и более с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрацию СРБ <5 мг/л и используется для оценки базального уровня вчСРБ и связанного с ним кардиоваскулярного риска (А) [4, 33, 34].

4.2.2. 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); у новорожденных (до 3 нед) <4,1 мг/л; у детей <2,8 мг/л (В) [4, 33, 34].

4.2.3. Определение СРБ классическими и высокочувствительными методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных с РЗ, в том числе при подсчете индексов активности DAS28-СРБ и SDAI (А/В/С); мониторингования и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, системной склеродермии (ССД), ДМ и других РЗ с незначительным повышением или нормальным уровнем СРБ (С); дифференциальной диагностики ряда РЗ (СКВ и РА) (С) [4].

4.2.4. СРБ служит лабораторным классификационным критерием РА (А) [26].

4.2.5. Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА (С) [4, 27].

4.2.6. Определение базального уровня вчСРБ имеет важное значение для стратификации больных с РЗ по степени кардиоваскулярного риска. Базальная концентрация вчСРБ <1 мг/л соответствует низкому, 1–3 мг/л — среднему, >3 мг/л — высокому кардиоваскулярному риску. Уровень вчСРБ 3–10 мг/л ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением, а >10 мг/л — с системным персистирующим «high grade» воспалением (В) [4, 34].

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

4.2.7. Рекомендуемая кратность определения СРБ составляет 1 раз в 1–3 мес (А) [4].

Обсуждение

Материалы российских, международных (EULAR, ACR) и национальных (Германия, Италия, Нидерланды) рекомендаций по лабораторной диагностике РЗ, основанных на принципах доказательной медицины, обеспечивают оптимальное применение лабораторных тестов для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности терапии [3–15]. Доказано, что среди лабораторных биомаркеров РЗ наибольшее клиническое значение имеют аутоантитела и острофазовые показатели [3, 4, 16]. Однако в реальной практике показатели диагностической чувствительности и специфичности лабораторных биомаркеров могут отличаться от таковых при исследовании специально отобранных групп пациентов и здоровых [2]. Поскольку большинство иммунологических лабораторных тестов имеют недостаточную специфичность, назначение и оценка результатов лабораторных исследований должна проводиться в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных. Одной из наиболее актуальных проблем лабораторной диагностики РЗ является необходимость стандартизации и клинической валидации новых высокопроизводительных иммунологических и молекулярно-биологических методов определения биомаркеров, основанных на использо-

вании автоматизированных систем и мультиплексных технологий [15, 16].

Прозрачность исследования

Рекомендации по лабораторной диагностике РЗ одобрены группой экспертов профильной комиссии Минздрава России по специальности «Ревматология» в составе А.А. Баранова – проректора по научной работе ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», главного внешнего специалиста ревматолога Ярославской области; В.И. Коненкова – директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии»; Т.М. Черных – заведующей кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Данные рекомендации были рассмотрены на научно-практической конференции «Диагностика и лечение ревматических заболеваний: новые рекомендации» (25–28 сентября 2012 г., Москва), VI Съезде ревматологов России (12–13 мая 2013 г., Москва), размещены на сайте APP: www.rheumatolog.ru

Финансовые и другие взаимоотношения

Все авторы принимали участие в разработке рекомендаций и подготовке рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование. Конфликт интересов не заявляется.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания-проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70 (2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases-problems of immunopathology and personalized treatment. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2015;70(2):169-182. (In Russ.)]. doi:10.15690/vramn.v70i2.1310.
2. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):368-76. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases and their use in real clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):368-76. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-4>.
3. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47(4):429-433. doi: 10.1002/art.10381.
4. Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е.Л. Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2010:19-76. [Aleksandrova E, Noikov A. Laboratory diagnostics of rheumatic diseases. In Nasonov E, eds. *Rheumatology: Clinical Guidelines*. Moscow GEOTAR-Media; 2010:19-76. (In Russ.)].
5. Wiik A, Gordon T, Kavanaugh A, et al. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 51:291-298. doi: 10.1002/art.20229.
6. Wiik A, Cervera R, Haass M. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus*. 2006;15(7):391-396. doi: 10.1191/0961203306lu23220a.
7. Shoefeld Y, Cervera R, Haass M. EASI – The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109:138-144. doi: 10.1196/annals.1398.016.
8. Sack U, Conrad K, Csernok E. Standardization of autoimmune diagnostics in Germany: activities of the German group in the European Autoimmunity Standardization Initiative. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109:31-36. doi: 10.1196/annals.1398.004.
9. Damoiseaux J, Tervaert J, Derksen R. Autoantibody standardization in The Netherlands. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173:10-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04631.x.
10. Bonaguri C, Melegari A, Ballabio A, et al. Italian multicentre study for application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing for autoimmune rheumatic disease: conclusive results. *Autoimmunity Reviews*. 2011;11(1):1-5. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.006.
11. Solomon D, Kavanaugh A, Schur P. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47:434-44. doi: 10.1002/art.10561.
12. Kavanaugh A, Solomon D. 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 & Rheumatism*. 2002; 47:546-55. doi: 10.1002/art.10558.
13. 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 & Rheumatism*. 2003;49: 399-412. doi: 10.1002/art.11113.

14. Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367.
15. Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, et al. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013; 51:129-138. doi: 10.1515/cclm-2012-0191.
16. Meroni P, Biggoggero M, Pierangeli S, Sheldon J, Zegers I, Borghi M. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013; 10(1):35-43 doi: 10.1038/nrrheum.2013.180.
17. Meroni P, Schur P. ANA screening: an old test with new recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1420-1422. doi: 10.1136/ard.2009.127100.
18. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863.
19. Petri M, Orbai A, Alarcon G, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64: 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
20. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000;124:71-81.
21. Amigues J, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *The Journal of Rheumatology*. 1996;23(12):2055-2062.
22. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care & Research*. 2012;64:475-487. doi: 10.1002/acr.21591.
23. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(3):60. doi: 10.1093/rheumatology/keu530.
24. Nihtyanova S, Denton C. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6: 112-116. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238.
25. Hengstman G, van Engelen B, Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004;16:692-699.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62: 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
27. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creedon J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Diseases*. 2011;2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038.
28. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, Derksen R, DE Groot P, Koike T, Meroni P, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos P, Kritis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4:295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
29. Lakos G, Favaloro E, Harris E, et al. International consensus guidelines on anti-cardiolipin and anti- β_2 -glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349.
30. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:1004-1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936.
31. Sox H, Liang M. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Annals of Internal Medicine*. 1986;104: 515-523. doi: 10.7326/0003-4819-104-4-515.
32. Costenbader K, Chibnik L, Schur P. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2007;25:746-749.
33. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111:1805-1812. doi: 10.1172/jci200318921c.
34. Ridker P. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*. 2003;108:81-85. doi:10.1161/01.cir.0000093381.57779.67.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.