

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков

По современной классификации ревматические заболевания (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].

Общие рекомендации

1. Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение объективной информации о наличии и характере иммунопатологических изменений у обследуемого пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Поддержано рекомендациями специального комитета ACR по оптимальному использованию иммунологических лабораторных тестов [3] и APP [4].

2. Клиническая информативность лабораторных исследований определяются путем расчета операционных характеристик теста (диагностической чувствительности и специфичности – ДЧ и ДС, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов - ОППР и ОПОР) и с помощью ROC-анализа. Наиболее полезными для диагностики РЗ 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 $>0,5$ (**уровень доказательности А**). .

Комментарий. Поддержано рекомендациями специального комитета ACR по оптимальному использованию иммунологических лабораторных тестов [3] и APP [4].

3. Важной задачей стандартизации лабораторной диагностики РЗ является 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 (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Поддержано экспертным комитетом Международного союза иммунологических обществ (IUIS), ВОЗ (WHO), Фонда артритов (AF) и Центров контроля заболеваний (CDC) по стандартизации методов определения аутоантител [5], Европейской инициативой по стандартизации диагностики аутоиммунных

заболеваний (EASI) [6, 7], Национальными стандартами лабораторной диагностики аутоиммунных РЗ [8, 9, 10] и рекомендациями APP [4].

4. Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител (**уровень доказательности 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 на ранней стадии; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ; служат предикторами развития аутоиммунных РЗ у бессимптомных пациентов [5].*

Поддержано рекомендациями ACR [5, 11-13], EULAR [14], рекомендациями международных консенсусов [15], экспертным комитетом IUIS/WHO/AF/CDC по стандартизации методов определения аутоантител [5] и рекомендациями APP [4].

5. 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 (**уровень доказательности 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 [16].*

Поддержано рекомендациями APP [4].

6. При оценке клинического значения аутоантител необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции (**уровень доказательности D**).

***Комментарий.** При инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при аутоиммунных заболеваниях - стойкая выраженная гиперпродукция [16].*

Поддержано рекомендациями APP [4].

7. 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 (уровень доказательности В).

Комментарий. Разработаны стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ (табл. 1) [16, 17, 18].

Поддержано стандартами лабораторной диагностики ФГБУ «НИИР» РАМН [18].

8. Неспецифические нарушения иммунитета (гипериммуноглобулинемия, снижение концентрации комплемента) могут косвенно указывать на развитие системного РЗ и служат показаниями для исследования аутоантител (уровень доказательности С).

Комментарий. **Поддержано экспертным комитетом IUIS/WHO/AF/CDC по стандартизации методов определения аутоантител [5] и рекомендациями APP [4].**

9. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ) (уровень доказательности А).

Комментарий. Разработан перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики аутоиммунных РЗ (табл. 2) [5]. Скрининговые тесты должны обладать высокой ДЧ, а подтверждающие тесты – высокой ДС.

Поддержано экспертным комитетом IUIS/WHO/AF/CDC по стандартизации методов определения аутоантител [5] и рекомендациями APP [4].

10. Наиболее полезными маркерами острофазового ответа при РЗ являются СОЭ и С-реактивный белок (СРБ) (уровень доказательности А).

Комментарий. По данным РПКИ, когортных и описательных исследований СОЭ и СРБ позволяют оценить воспалительную активность заболевания, характер прогрессирования и прогноз исходов хронического воспалительного процесса, а также эффективность противовоспалительной терапии [19,20, 21].

Поддержано рекомендациями APP [4].

11. 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 **(уровень доказательности С)**.

Комментарий. Могут быть полезными для мониторинга активности заболевания и ответа на проводимое лечение (данные описательных исследований) [19, 22, 23].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

Аутоантитела

Антинуклеарные антитела (АНА) – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра.

1. «Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата криостатных срезов мышинной или крысиной печени (почек), либо клеток линии HEp-2 (эпителиальные клетки рака гортани человека). Применение стандартизованных HEp-2 клеток предпочтительнее, так как позволяет существенно повысить чувствительность метода и достоверно описать различные типы свечения ядра. 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 (табл. 3) **(уровень доказательности А)**. Другие скрининговые методы определения АНА (иммуноферментный анализ - ИФА, 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 **(уровень доказательности А)**.

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, РНП), используя методы ИФА, иммуноблота (ИБ), двойной иммунодиффузии (ДИД), контриммуноэлектрофореза (КИЭФ) и др. **(уровень доказательности А)**. Некоторые типы АНА (антицентромерные, PCNA, антитела к митотическому аппарату клетки-NUMA) обнаруживаются только методом НРИФ на HEp-2 клетках, что исключает необходимость их дальнейшего исследования с помощью подтверждающих тестов **(уровень доказательности А)**.

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию АНА [11], экспертного комитета IUIS/WHO/AF/CDC по стандартизации методов определения аутоантител [5], экспертов [24].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию АНА [5] и APP [4].

2. Нормальные титры АНФ в сыворотке крови составляют < 1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных и <1:160 при использовании HEp-2 клеток (**уровень доказательности А**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями ACR по тестированию АНА [5] и APP [4].**

3. 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) (**уровень доказательности А**) и ССД (ДЧ:85%, ДС:54%, ОППР:1,86, ОПОР:0,27) (**уровень доказательности А**), полезно для диагностики СШ, ассоциирующегося с СКВ (**уровень доказательности А**) (ДЧ:48%, ДС:52%, ОППР:0,99, ОПОР:1,01), и менее полезно для диагностики ПМ/ДМ (ДЧ:61%, ДС:63%, ОППР:1,67, ОПОР:0,61) (**уровень доказательности А**). Позитивность по АНФ рассматривается в качестве диагностического критерия лекарственной волчанки, СЗСТ, аутоиммунного гепатита (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию АНА [25].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию АНА [11] и APP [4].

4. АНФ является очень полезным маркером для оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного хронического артрита в сочетании с увеитом (**уровень доказательности А**) и вторичного феномена Рейно, ассоциирующегося с системными РЗ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию АНА [25].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию АНА [11] и APP [4].

5. Положительные результаты определения АНФ не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при РА, рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии (**уровень доказательности А/В**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию АНА [25].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию АНА [11] и ARA [4].

6. Рекомендуемая частота определения АНФ составляет 1 раз в 6 месяцев – 1 год (**уровень доказательности D**).

Комментарий. Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.

Антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) подразделяются на два основных типа: антитела, реагирующие с двухспиральной (нативной) ДНК (дсДНК) и антитела, реагирующие с односпиральной (денатурированной) (осДНК).

1. Антитела к ДНК являются серологическим маркером СКВ. Антитела к дсДНК более специфичны для диагностики СКВ, чем антитела к осДНК, которые присутствуют в сыворотках больных при других РЗ и не имеют существенного диагностического значения (**уровень доказательности A**).

Комментарий. Поддержано рекомендациями ACR по тестированию антител к ДНК [12] и ARA [4].

2. Стандартными методами определения антител к дсДНК в сыворотке крови служат ИФА, НРИФ с использованием в качестве субстрата *Crithidia luciliae* и РИА (тест Farr) (**уровень доказательности A**). Первичным скрининговым тестом для обнаружения антител к дсДНК является метод ИФА (**уровень доказательности A**). С помощью ИФА определяются как низко, так и высоко авидные антитела к дсДНК, что обуславливает меньшую специфичность данного теста по сравнению с другими методами. Наряду с этим большое количество ложно-положительных результатов при использовании ИФА может быть вызвано контаминацией дсДНК 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 Farr, обладающих меньшей чувствительностью, но более высокой специфичностью для диагностики СКВ (**уровень доказательности A**). 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 авидностью. Метод Farr, основанный на преципитации

меченной [3H]-ДНК антителами к дсДНК с помощью насыщенного раствора сульфата аммония, позволяет измерять высоко avidные антитела к дсДНК.

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию антител к ДНК [12].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию антител к ДНК [12] и APP [4].

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), ПРИФ с Crithidia luciliae - < 1:10, метода Farr < 7 МЕ/мл (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные описательных исследований [26].

Поддержано рекомендациями APP [4].

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) (**уровень доказательности А**). Наличие антител к дсДНК является обязательным диагностическим критерием СКВ.

Комментарий. Данные классификационных критериев СКВ ACR [27, 28], рекомендаций ACR по тестированию антител к ДНК [11].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию антител к ДНК [11] и APP [4].

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) (**уровень доказательности А**) и поражения почек (ДЧ - 86,0%, ДС - 45,0%, ОППР – 1,7, ОПОР – 0, 3) (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию антител к ДНК [11], EULAR по ведению больных СКВ [14]

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию антител к ДНК [11], EULAR по ведению больных СКВ [14] и APP [4].

6. Положительные результаты обнаружения антител к дсДНК не позволяют достоверно прогнозировать обострения СКВ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию антител к ДНК [12].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию антител к ДНК [12] и APP [4].

7. При других РЗ тестирование антител к дсДНК не полезно, так как они выявляются очень редко ($\leq 5\%$ случаев) и в низких титрах (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по тестированию антител к ДНК [12].

Поддержано рекомендациями ACR по тестированию антител к ДНК [12] и APP [4].

8. Рекомендуемая частота определения антител к дсДНК составляет 1 раз в 3 месяца (**уровень доказательности В**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14].**

Антитела к гистонам

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

1. Стандартными методами определения антител к гистонам в сыворотке крови являются ИФА и ИБ (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные описательных исследований [29-31].

Поддержано рекомендациями APP [4].

2. ВГН антител к гистонам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 40 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**уровень доказательности С/D**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями APP [4].**

3. Определение антител к гистонам в ряде случаев полезно для диагностики лекарственной волчанки (**уровень доказательности D**).

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% [29-31].

Поддержано рекомендациями APP [4].

4. Рекомендуемая частота определения антител к гистонам составляет 1 раз в 6 месяцев-1 год.

Комментарий. **Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии .**

Антитела к нуклеосомам (антихроматиновые антитела, антитела к ДНП, LE-клеточный фактор) взаимодействуют с эпитопами комплекса H2A-H2B-ДНК.

1. Стандартными методами определения антител к нуклеосомам в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, LE-клеточный тест (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные описательных исследований [32, 33].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

2. ВГН антител к нуклеосомам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 20 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**уровень доказательности С/D**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями АРР [4].**

3. Определение IgG-антител к нуклеосомам может быть полезно для диагностики СКВ (ДЧ: 46-81%, ДС: 95-100%) (**уровень доказательности С**) и лекарственной волчанки, индуцированной прокаинамидом (ДЧ: 77%, ДС: 86-99%) (**уровень доказательности С**). Обнаружение антител к нуклеосомам ассоциируется с поражением почек при СКВ (**уровень доказательности С**) и развитием аутоиммунного гепатита типа 1 (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные описательных исследований [34-39].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

4. Рекомендуемая частота определения антител к нуклеосомам составляет 1 раз в 6 месяцев-1 год (**уровень доказательности D**).

Комментарий. **Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.**

Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) связываются с водорастворимыми ядерными антигенами и подразделяются на антитела к Sm, U1RNP, Ro/SSA, La/SSB, Scl-70 и Jo-1.

1. В качестве первичного скринингового теста для выявления антител к ЭЯА рекомендуется определение АНФ методом НРИФ (**уровень доказательности 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 (**уровень доказательности 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) (**уровень доказательности А**). Недостатком метода ИБ является его более низкая чувствительность по сравнению с ИФА и КИЭФ, а также способность определять антитела преимущественно к линейным эпитопам (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], описательных исследований [41-47].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и рекомендациями АРР [4].

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 мяРНК, участвующих в сплайсинге пре-мРНК.

1. Стандартными методами определения антител к Sm в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и рекомендациями АРР [4].

2. ВГН антител к Sm при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**уровень доказательности С/D**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями АРР [4].**

3. Положительные результаты определения антител к Sm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ (ДЧ: 8-20%, ДС: 99%) (**уровень доказательности А**), однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания (**уровень доказательности А**) [40, 42].

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], описательных исследований [33].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и рекомендациями АРР [4].

4. Рекомендуется однократное определение антител к Sm (**уровень доказательности D**).

Комментарий. Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.

Антитела к U1РНП реагируют с белковыми компонентами (70 kDa, А и С) U1 малого ядерного рибонуклеопротеина (U1 мяРНП).

1. Стандартными методами определения антител к U1РНП в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и рекомендациями АРР [4].

2. ВГН антител к U1РНП при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (уровень доказательности С/D).

Комментарий. Поддержано рекомендациями АРР [4].

3. Выявление антител к U1РНП в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ (ДЧ: 95-100%, ДС- 98%) (уровень доказательности А); менее полезно для диагностики СКВ (ДЧ - 30%, ДС - низкая) (уровень доказательности В); полезно для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов (уровень доказательности В). В сыворотках 60% больных с положительными результатами определения антител к U1РНП выявляются антитела к Sm.

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендаций EULAR по ведению больных СКВ [14], описательных исследований [41, 42].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14] и АРР [4].

4. Рекомендуемая частота определения антител к U1РНП составляет 1 раз в 3 месяца (уровень доказательности В).

Комментарий. Поддержано рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [4].

Антитела к SS-A/Ro (Robert)

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

1. Стандартными методами определения антител к SS-A/Ro в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и рекомендациями АРР [4].

2. ВГН 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 (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**уровень доказательности С/D**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями АРР [4].**

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 kDa 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 (**уровень доказательности В/С**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА[40], описательных исследований [42, 48].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и АРР [4].

4. Положительные результаты обнаружения антител к SS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], критериев диагностики болезни и синдрома Шегрена ФГБУ «НИИР» РАМН[49], описательных исследований [42, 48].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и АРР [4].

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 (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендаций EULAR по ведению больных СКВ [14], описательных исследований [50-52].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14] и АРР [4].

6. У больных СКВ положительные результаты тестирования антител к SS-A/Ro ассоциируются с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендаций EULAR по ведению больных СКВ [14], описательных исследований [53].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [42], рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14] и АРР [4].

7. Рекомендуемая частота определения антител к SS-A/Ro составляет 1 раз в 3 месяца (**уровень доказательности D**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14].**

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.

1. Стандартными методами определения антител к SS-B/La в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [14].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [14] и рекомендациями АРР [4].

2. ВГН антител к SS-B/La при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**уровень доказательности C/D**).

Комментарий. Поддержано рекомендациями APP [4].

3. Антитела к SS-B/La обнаруживаются у 40-50% больных СШ и 20% больных СКВ (**уровень доказательности В/С**).

Комментарий. *Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА[40], описательных исследований [42, 48].*

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и APP [4].

4. Положительные результаты определения антител к SS-B/La являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. *Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], критериев диагностики болезни и синдрома Шегрена ФГБУ «НИИР» РАМН[49], описательных исследований [42, 48].*

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], и APP [4].

5. При беременности повышение сывороточного уровня антител к SS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода (**уровень доказательности В**).

Комментарий. *Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА[40], рекомендаций EULAR по ведению больных СКВ [14], описательных исследований [52].*

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14] и APP [4].

6. При СШ обнаружение антител к SS-B/La ассоциируется с выраженной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез (**уровень доказательности С**) и развитием

экстрагландулярных проявлений (пурпура, васкулит, лимфаденопатия) (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА[40], описательных исследований [48, 54].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40] и АРР [4].

7. При СКВ гиперпродукция антител к SS-B/La ассоциируется с низкой частотой поражения почек (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные рекомендаций Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА[40], рекомендаций EULAR по ведению больных СКВ [14], описательных исследований [55,56].

Поддержано рекомендациями Американской коллегии патологов по методам определения и клиническому значению АНА [40], рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14] и АРР [4].

8. Рекомендуемая частота определения антител к SS-B/La составляет 1 раз в 3 месяца (**уровень доказательности В**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями EULAR по ведению больных СКВ [14].**

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

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

1. Стандартным методом определения АЦА в сыворотке крови является НРИФ с помощью HEp-2 клеток (дискретный крапчатый тип свечения) (**уровень доказательности А**). Исследование АЦА методами ИФА и ИБ и не рекомендуется для широкого применения, так как диагностическая точность данных тестов недостаточно изучена (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и АРР [4].

2. ВГН для АЦА при тестировании сывороток методом НРИФ составляет <1:160.

Комментарий. Поддержано рекомендациями APP [4].

3. Выявление АЦА очень полезно для диагностики ССД (ДЧ: 19-33%, ДС: 90-99,9%, ОППР: 2,3-327, ОПОР: 0,7-0,8) (**уровень доказательности А**), особенно CREST синдрома (ДЧ: 60-65%, ДС: 83-99,9%, ОППР: 3,5-650, ОПОР: 0,2-0,5) (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

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) (**уровень доказательности А**) и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (ДЧ - 12%, ДС - 71%, ОППР 0,41, ОПОР 1,2) (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

5. Рекомендуются однократное определение АЦА (**уровень доказательности D**).

Комментарий. Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

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

1, Стандартными методами определения антител к Scl-70 в сыворотке крови являются ДИД и ИБ (**уровень доказательности А**). ИФА имеет более низкую специфичность для диагностики ССД (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

2. ВГН антител к Scl-70 при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (уровень доказательности C/D).

Комментарий. Поддержано рекомендациями APP [4].

3. Определение антител к Scl-70 является очень полезным тестом для диагностики ССД (ДЧ: 20-40%, ДС: 90-100%, ОППР: 10-83, ОПОР: 0,6 - 1,5) (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

4. Положительные результаты определения антител к Scl-70 служат полезным маркером для прогнозирования диффузного поражения кожи (ДЧ: 37-46%, ДС: 81-85%, ОППР: 2,0-2,7, ОПОР: 0,7-0,8) (уровень доказательности А), высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (ДЧ: 43-45%, ДС: 81-83%, ОППР: 2,3-2,5, ОПОР: 0,7) (уровень доказательности А) и нарушения функциональных легочных проб (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

5. Рекомендуется однократное определения антител к Scl-70 (уровень доказательности D).

Комментарий. Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

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

1. Для выявления различных антинуклеолярных антител в сыворотке крови используются методы иммунопреципитации (ИП), ДИД и ИБ (ВГН для антинуклеолярных антител зависит от техники определения) (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

2. Антинуклеолярные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность (ДЧ: 12-50%, ДС: 94-98%, ОППР: 4-31, ОПОР: 0,5-0,9), что ограничивает их значение для диагностики и прогнозирования течения ССД (**уровень доказательности C/D**).

Комментарий. Данные рекомендаций ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13].

Поддержано рекомендациями ACR по использованию АЦА, антител к Scl-70 и антинуклеолярных антител [13] и APP [4].

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

1. Для выявления миозит-специфических антител в сыворотке крови используются методы ИБ, ИФА, ДИД, ИП (ВГН антинуклеолярных антител зависит от техники определения) (**уровень доказательности C/D**).

Комментарий. Данные описательных исследований [57-59].

Поддержано рекомендациями APP [4].

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 аминоксилсинтетазам т-РНК – от 1 до 3%, SRP – 4%, Mi-2 – от 4 до 14% (**уровень доказательности C/D**).

Комментарий. Данные описательных исследований [57-60].

Поддержано рекомендациями APP [4].

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 «рука механика» (**уровень доказательности А**).

Антитела к SRP обнаруживаются при ПМ, ассоциирующимся с острым началом заболевания, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на глюкокортикоидную терапию (**уровень доказательности C/D**).

Определение антител к Mi-2 полезно для диагностики классического стероидчувствительного ДМ с благоприятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита (**уровень доказательности C/D**).

Антитела к PM-Scl ассоциируются с субтипом ДБСТ, включающего признаки ССД, ПМ и поражение почек (**уровень доказательности C/D**).

Антитела к KJ выявляются при миозите, феномене Рейно и интерстициальном поражении легких (**уровень доказательности C/D**).

Комментарий. Данные классификационных критериев идиопатических воспалительных миопатий [61], описательных исследований [57-60, 62].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

7. Рекомендуется однократное определение миозит-специфических антител (**уровень доказательности D**).

Комментарий. **Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии .**

Ревматоидные факторы (РФ) - аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG.

1. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR 1987 г. [65] и ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

2. Стандартными методами определения IgM РФ служат реакция агглютинации sensibilizированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция

Ваалер-Розе), иммунонефелометрия и ИФА (**уровень доказательности А**). В качестве скринингового теста может использоваться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок (**уровень доказательности С**). Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунонефелометрия, ИФА). Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низко положительные (**уровень доказательности А**).

***Комментарий.** Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67].*

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 – ВГН); низко позитивных (≤ 3 ВГН) и высоко позитивных (>3 ВГН) уровней IgM РФ (**уровень доказательности А**).

***Комментарий.** Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67, 68].*

Поддержано рекомендациями АРР [4].

4. Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (**уровень доказательности А**). При использовании общепринятой ВГН (15-20 МЕ/мл) ДЧ 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. Применение высоко позитивных уровней IgM РФ (>3 ВГН, т.е. $\geq 40-50$ МЕ/мл) сопровождается значительным увеличением его ДС (91-98%) и ОППР (22,7) при РА.

***Комментарий.** Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR 1987 г. [65] и ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67-71].*

Поддержано рекомендациями АРР [4].

5. IgM РФ в высокой концентрации является полезным маркером для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов (**уровень доказательности А**) и системных проявлений при РА (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR 1987 г. [65] и ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67-71].

Поддержано рекомендациями APP [4].

6. Тестирование IgM РФ позволяет прогнозировать эффективность терапии ГИБП у больных РА. Серопозитивность по IgM РФ и высокий уровень этого маркера в крови до начала лечения рассматривается в качестве предиктора хорошего ответа на терапию РТМ (**уровень доказательности А**) при РА.

Комментарий. Данные метаанализа РПКИ [72].

Поддержано рекомендациями Международного консенсуса по применению РТМ у больных РА [73] APP [4].

7. У серонегативных по IgM РФ пациентов на ранней стадии РА рекомендуемая кратность определения данного показателя составляет 1 раз в 3 - 6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в год, на поздней стадии – повторный анализ IgM РФ проводить нецелесообразно. У низко/высоко позитивных больных по IgM РФ кратность его определения должна составлять на ранней стадии 1 раз в 3 месяца, на развернутой стадии – 1 раз в 3-6 месяцев, на поздней стадии – 1 раз в год (**уровень доказательности D**).

Комментарий. При оценке кратности определения IgM РФ учитывались данные систематического обзора [63] и описательных исследований [71, 74, 75] 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 [76].

Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии .

Антитела к цитруллинированным белкам (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, антифиллагриновые

антитела, антитела к цитруллинированному фибриногену и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

1. АЦБ обладают высокой ДС при РА (**уровень доказательности А/В/С**). Среди АЦБ ведущую роль в клинической практике имеет определение АЦЦП, которые являются наиболее стандартизованным маркером для ранней диагностики и оценки прогноза РА (**уровень доказательности А/В/С**)

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 (**уровень доказательности А**). В качестве скринингового теста может применяться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], описательных исследований [67, 69, 77].

Поддержано рекомендациями АРР [4] и стандартами лабораторной диагностики ФГБУ «НИИР» РАМН [18].

3. ВГН при определении АЦЦП в сыворотке крови составляет 5-25 ЕД /мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВГН); низко позитивных (≤ 3 ВГН) и высоко позитивных (>3 ВГН) уровней АЦЦП (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

4. Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (**уровень доказательности А**). 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 (**уровень доказательности 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%) (**уровень доказательности А**), дифференциальной диагностики РА с другими РЗ (**уровень доказательности А/В/С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], классификационных критериев РА ACR 1987 г. [65] и ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67, 69-71].

Поддержано рекомендациями APP [4].

5. Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА (**уровень доказательности 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 (**уровень доказательности А/В/С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], описательных исследований [67,69-71, 78, 79].

Поддержано рекомендациями APP [4].

6. Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых лиц (ОР:15,9) и у пациентов с ранним недифференцированным артритом (ОР: 25-37,8) (**уровень доказательности А/В/С**).

Комментарий Данные систематического обзора [63], метаанализа [64], описательных исследований [67, 69-71, 80].

Поддержано рекомендациями APP [4].

7. Тестирование АЦЦП позволяет прогнозировать эффективность терапии ГИБП у больных РА. Серопозитивность по АЦЦП и высокий уровень этого маркера в крови до начала лечения рассматривается в качестве предиктора хорошего ответа на терапию РТМ (**уровень доказательности А**) при РА.

Комментарий. Данные метаанализа РПКИ [72].

Поддержано рекомендациями Международного консенсуса по применению РТМ у больных РА [73] APP [4].

8. На поздней стадии РА исследование АЦЦП нецелесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АЦЦП на ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 месяцев, на развернутой стадии – однократно. У АЦЦП-низко позитивных больных исследование АЦЦП на ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3-6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в год. При высокой позитивности по АЦЦП на ранней и развернутой стадиях РА рекомендуется однократное исследование АЦЦП.

(уровень доказательности D).

Комментарий. При оценке кратности определения АЦЦП учитывались данные систематического обзора [63] и описательных исследований [71, 74, 75, 81] 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 ускоренной рентгенологической прогрессией деструктивного поражения суставов, тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, с целью выбора соответствующего метода эффективной терапии, рекомендации EULAR по лечению РА [76].

Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.

9. Стандартным методом определения АМЦВ в сыворотке крови является ИФА (**уровень доказательности А**). В качестве скринингового теста применяется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках для измерения АМЦВ в цельной крови (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [82], метаанализа [83], описательных исследований [67, 71, 84].

Поддержано рекомендациями АРР [4] и стандартами лабораторной диагностики ФГБУ «НИИР» РАМН [18].

10. Верхняя граница нормы при определении АМЦВ с помощью ИФА составляет 20 ЕД /мл (**уровень доказательности А**). Рекомендуется выделение негативных (\leq ВГН); низко позитивных (≤ 3 ВГН) и высоко позитивных (>3 ВГН) уровней АМЦВ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [82], метаанализа [83], классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [67, 71, 84, 85].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

11. Положительные результаты определения АМЦВ в сыворотке крови служат дополнительным диагностическим маркером РА при отрицательных результатах определения IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови (**уровень доказательности 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 (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [82], метаанализа [83], описательных исследований [67].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

12. АМЦВ являются полезным маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА (ОР: 7,3) (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные систематического обзора [82], описательных исследований [86, 87].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

13. Повышение уровня АМЦВ в большей степени ассоциируется с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА? чем АЦЦП (**уровень доказательности В/С**).

Комментарий. Данные систематического обзора [82], описательных исследований [88-90].

Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.

14. На поздней стадии РА исследование АМЦВ нецелесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность определения АМЦВ на ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 месяцев, на развернутой стадии – однократно. У низко/высоко позитивных больных по АМЦВ исследование АМЦВ на ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3-6 месяцев, на развернутой стадии – 1 раз в 6 месяцев – 1 год (**уровень доказательности D**).

Комментарий. При оценке кратности определения АМЦВ учитывались данные систематического обзора [82], метаанализа [83] и описательных исследований [88-90] о

большой 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 ускоренной рентгенологической прогрессией деструктивного поражения суставов, тяжелым течением РА с повышением общей летальности и более частым развитием коморбидных состояний, с целью выбора соответствующего метода эффективной терапии, рекомендации EULAR по лечению РА [76].

Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.

Антифосфолипидные антитела (АФЛ) – гетерогенная популяция аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов, и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков плазмы крови.

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 ($\alpha\beta_2$ -ГП I) классов IgG /IgM и волчаночного антикоагулянта (ВА) (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематических обзоров [91, 92], метаанализа [93], когортных исследований [94, 95], Международных классификационных критериев АФС 2005 г. [96].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

2. IgG/IgM АКЛ должны определяться в сыворотке в титрах, превышающих 40 GPL/MPL (или 99-ый перцентиль у здоровых доноров), в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять β_2 – ГП I-зависимые АКЛ (**уровень доказательности А**).

IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I должны определяться в сыворотке с помощью стандартного ИФА в диагностических титрах, превышающих 99-ый перцентиль у здоровых доноров, в 2 и более исследованиях с интервалом не менее 12 недель (**уровень доказательности А**).

ВА должен определяться в плазме в 2 или более исследованиях с интервалом не менее 12 недель в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах стандартным методом, включающим несколько этапов (**уровень доказательности А**):

(а) Удлинение фосфолипидзависимого свертывания крови при использовании скрининговых коагуляционных тестов (АЧТВ, 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 удлинённого времени свертывания крови при добавлении избытка фосфолипидов;
- (г) Исключение других коагулопатий (наличия в крови ингибиторов фактора VIII или гепарина).

При отрицательных результатах определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM а β ₂-ГП I и подозрении на наличие АФС рекомендовано дополнительное исследование АКЛ и а β ₂-ГП I класса IgA (**уровень доказательности C**).

Диагноз АФС не может быть установлен, если промежуток между выявлением АФЛ и клиническими признаками заболевания составляет менее 12 недель и более 5 лет (**уровень доказательности A**).

Для постановки диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, АКЛ или а β ₂-ГП I), наличие у больного нескольких лабораторных критериев АФС сопровождается значительным увеличением риска тромботических осложнений (**уровень доказательности A**).

***Комментарий.** Данные Международных классификационных критериев АФС 2005 г. [96] и рекомендаций Международного консенсуса по определению АКЛ и а β ₂-ГП I 2010 г. [15].*

Поддержано рекомендациями APP [4].

3. Антитела к другим ФЛ и кофакторным белкам (фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилхолину, смеси ФЛ, 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, хорей, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений (**уровень доказательности C**).

***Комментарий.** Данные Международных классификационных критериев АФС 2005 г. [96] и рекомендаций Международного консенсуса по определению АКЛ и а β ₂-ГП I 2010 г. [15].*

Поддержано рекомендациями APP [4].

4. ВГН 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 а β ₂ - ГП I – от 4,0 до 20,0 ЕД/мл в зависимости от

фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуемая ВГН для АФЛ соответствует 95-ому перцентилю (уровень доказательности В). Рекомендуется выделение негативных (\leq ВГН), низко позитивных (между 95 - 99 перцентильями), умеренно позитивных (99-ый перцентиль – 80 GPL/MPL) и высоко позитивных ($>$ 80 GPL/MPL) уровней АКЛ (уровень доказательности В).

Комментарий. Данные рекомендаций Международного консенсуса по определению АКЛ и $\alpha\beta_2$ -ГП I 2010 г. [15], описательных исследований [97-102].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 $\alpha\beta_2$ - ГП I (ДЧ: 23-60%; ДС: 83-97%) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM аКЛ (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные систематических обзоров [91, 92], метаанализа [93], когортных исследований [94, 95], Международных классификационных критериев АФС 2005 г. [96], описательных исследований [97, 100, 103-106].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 $\alpha\beta_2$ - ГП I (ДЧ: 24-58%; ДС: 80-95%; ОР: 2,4- 9,8) (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные систематических обзоров [91, 92], метаанализа [93, 95], Международных классификационных критериев АФС 2005 г. [96].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 $\alpha\beta_2$ - ГП I (ДЧ: 50-75%; ДС: 84-89%; ОР: 7,0 - 27,0) (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные Международных классификационных критериев АФС 2005 г. [96], описательных исследований [106-108].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

8. Рекомендуемая кратность определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I при АФС составляет 1 раз в 3-6 месяцев.

Комментарий. Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (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.

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 (Вегенера) - (ГВ), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа – Строс (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [109], метаанализа [110], классификационных критериев АНЦА-СВ EULAR [111, 112].

Поддержано рекомендациями EULAR [111, 112] и APP [4].

2. Первичным скрининговым тестом для определения АНЦА является метод НРИФ с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов (**уровень доказательности А**). цАНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии. 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 положительно заряженных белков (МПО, лизоцим, эластаза, катепсин G, лактоферрин) вокруг отрицательно заряженной мембраны ядра, что может давать свечение, напоминающее АНФ. Поэтому при определении пАНЦА методом НРИФ необходима постановка соответствующих контролей с фиксированными формалином нейтрофилами и с НEr-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 (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [109], метаанализа [110], классификационных критериев АНЦА-СВ EULAR [111, 112], международного консенсуса по определению АНЦА [], описательных исследований [113, 114].

Поддержано рекомендациями EULAR по ведению АНЦА-СВ [111] и АРР [4].

3. Нормальный уровень цАНЦА и пАНЦА в сыворотке крови при использовании техники НРИФ составляет менее 1:16-1:20, ИФА - менее 5,0-20,0 ЕД/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные, международного консенсуса по определению АНЦА [113], описательных исследований [114-117].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 (**уровень доказательности А**). 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 быстро прогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [109], метаанализа [110], классификационных критериев АНЦА-СВ EULAR [111, 112], международного консенсуса по определению АНЦА [113], описательных исследований [114, 117, 118].

Поддержано рекомендациями EULAR по ведению АНЦА-СВ [111] и АРР [4].

6. ДЧ АНЦА варьирует от 34% до 92% в зависимости от активности, формы, стадии заболевания, распространенности патологического процесса и проводимой терапии (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные систематического обзора [109], классификационных критериев АНЦА-СВ EULAR [112].

Поддержано рекомендациями EULAR по ведению АНЦА-СВ [111] и АРР [4].

7. Отсутствие АНЦА при узелковом полиартериите позволяет дифференцировать данную форму васкулита от МПА (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные классификационных критериев АНЦА-СВ EULAR [111, 112].

Поддержано рекомендациями EULAR по ведению АНЦА-СВ [111] и АРР [4].

8. Повышение уровня цАНЦА/ПРЗ-АНЦА является фактором риска развития обострений ГВ на фоне ремиссии болезни (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные систематического обзора [109], метаанализа [110], классификационных критериев АНЦА-СВ EULAR [111, 112], когортных [119] и описательных исследований [120, 121].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

9. Рекомендуемая кратность определения цАНЦА/ПРЗ-АНЦА и пАНЦА/МПО-АНЦА составляет 1 раз в 3-6 месяцев.

Комментарий. **Поддержано заключением экспертного совета МЗ РФ по ревматологии.**

Лабораторные маркеры воспаления

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

1. Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при повышении СОЭ (**уровень доказательности А**). Верхняя граница СОЭ в норме по Вестергрену зависит от возраста и пола, рассчитывается по формуле: для женщин $СОЭ \text{ (мм/час)} = (\text{возраст в годах} + 10) / 2$; для мужчин $СОЭ \text{ (мм/час)} = (\text{возраст в годах}) / 2$ (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные рекомендаций по рациональному использованию методов определения СОЭ [122], классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66], описательных исследований [123, 124].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

2. Увеличение СОЭ служит лабораторным классификационным критерием РА (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

3. Повышение СОЭ > 50 мм/час является классификационным критерием гигантоклеточного артериита (ДЧ: 95%) (уровень доказательности В)

Комментарий. Данные классификационных критериев АСР гигантоклеточного артериита [125].

Поддержано рекомендациями EULAR по ведению больных васкулитами крупных сосудов [111], АРР [4].

4. Повышение СОЭ > 35 мм/час является диагностическим признаком ревматической полимиалгии (ДЧ: 95%) (уровень доказательности С).

Комментарий. Данные критериев ревматической полимиалгии [126], описательных исследований [127, 128].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

5. Определение СОЭ может быть полезным для оценки активности воспаления при гигантоклеточном артериите (уровень доказательности С), ревматической полимиалгии (используется при подсчете индекса SDAI PMR) (уровень доказательности С) и РА (используется при подсчете индекса DAS) (уровень доказательности А).

Комментарий. Данные РПКИ [21], когортных [129-131] и описательных исследований [132].

Поддержано рекомендациями EULAR по ведению больных васкулитами крупных сосудов [111], АРР [4].

5. Наиболее важными факторами несовпадения результатов определения СОЭ и СРБ у больных РА и др. системными РЗ служат инфекция, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови (уровень доказательности С).

Комментарий. Данные описательных исследований [20].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

6. Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1-3 месяца (уровень доказательности А).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями EULAR/ACR [66], EULAR по лечению РА [76], экспертного комитета Т2Т [133].**

С-реактивный белок (СРБ) – классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения.

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 пределах диапазона концентраций 5-500 мг/л (**уровень доказательности А**).

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 (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные наблюдательных исследований [134, 135].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

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 менее 5 мг/л (однако значения, превышающие 3мг/л, могут указывать на высокий риск развития кардиоваскулярной патологии); у новорожденных (до 3 недель) – менее 4,1 мг/л; у детей – менее 2,8 мг/л (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные наблюдательных исследований [134].

Поддержано рекомендациями АРР [4].

3. Определение СРБ классическими и высокочувствительными методами является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных РЗ (в том числе, при подсчете индексов активности DAS 28-СРБ и SDAI) (**уровень доказательности А/В/С**); мониторингования и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, ССД, ДМ и др. РЗ с незначительным повышением или нормальным уровнем СРБ (**уровень доказательности С**); дифференциальной диагностики ряда РЗ (СКВ и РА) (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные РПКИ [21], когортных [129-131] и описательных исследований [134, 136].

Поддержано рекомендациями EULAR и APP [4].

4. СРБ служит лабораторным классификационным критерием РА (**уровень доказательности А**).

Комментарий. Данные классификационных критериев РА ACR/EULAR 2010 г. [66].

Поддержано рекомендациями APP [4].

5. Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА (**уровень доказательности С**).

Комментарий. Данные описательных исследований. [137].

Поддержано рекомендациями APP [4].

6. Определение базального уровня вчСРБ имеет важное значение для стратификации больных ревматическими заболеваниями по степени сердечно-сосудистого риска. Базальная концентрация вчСРБ менее 1 мг/л соответствует низкому, 1-3 мг/л – среднему, более 3 мг/л – высокому сердечно-сосудистому риску. Уровень вчСРБ от 3 до 10 мг/л ассоциируется с субклиническим «low grade» воспалением, а более 10 мг/л – с системным персистирующим «high grade» воспалением (**уровень доказательности В**).

Комментарий. Данные описательных исследований [138-140]

Поддержано рекомендациями APP [4].

7. Рекомендуемая кратность определения СРБ составляет 1 раз в 1-3 месяца (**уровень доказательности А**).

Комментарий. **Поддержано рекомендациями EULAR/ACR [66], EULAR по лечению РА [76], экспертного комитета Т2Т [133].**

Стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ

Заболевание	Профиль
СКВ	Антинуклеарный фактор (АНФ), анДНК, aSm, aRo/SS-A, aLa/SS-B, aРНП, антитела к кардиолипину – aКЛ, aC1q
РА	IgM/IgA РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦЦП, АМЦВ, АКА, АПФ, антифилагриновые антитела, антитела к Ра 33, ViP (P-68)
Антифосфолипидный синдром	IgG/IgM aКЛ, IgG/IgM антитела к β_2 -гликопротеину I – a β_2 -ГП, волчаночный антикоагулянт – ВА)
ССД	aScl-70, антицентромерные антитела (АЦА), антинуклеолярные антитела (aTh/To, aРНК-полимеразе III, aPM-Scl, aU1 РНП, антитела к фибрилларину - aU3 РНП)
ПМ/ДМ	Антитела к аминоксилсинтетазам tРНК - Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS; антитела к SRP, Mi-2, PM-Scl, KJ)
Системные васкулиты	цАНЦА, пАНЦА, антитела к протеиназе 3 и миелопероксидазе
Аутоиммунные гепатиты	АНФ, антитела к гладкой мускулатуре (SMA), микросомам печени и почек I типа – LKM1, цитоплазматическому антигену печени LC-1, растворимому антигену печени/поджелудочной железы SLA/LP, митохондриям – AMA-M2
Воспалительные заболевания кишечника (Болезнь Крона, неспецифический язвенный колит)	IgG/IgA антитела к <i>Saccharomyces Cerevisiae</i> – ASCA, пАНЦА, атипичные АНЦА

Алгоритм лабораторной диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний [5]

ДИАГНОЗ	АНА-НИФ	анДНК	aSm	аU ₁ RNP	aSSA/SSB	aScl-70	aJo-1	ariboRNP	АНЦА-НИФ	МРО-АНЦА	PR3-АНЦА	аКЛ	аβ ₂ -ГПІ	IgM RF	АЦЦП
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА	1	2	2	3	2			2				2	3	3	
СИНДРОМ ШЕГРЕНА	1	3	3		2			3				3		3	
СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ	1			2		2						3			
СМЕШАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	1	2	2	2				2				3		3	
ПОЛИМИОЗИТ/ ДЕРМАТОМИОЗИТ	1			2			2								
АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ	1											1	2		
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ														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	

Примечания: 1 - первичные (скрининговые) тесты, 2 – подтверждающие тесты, 3 – дополнительные тесты. Добавить подтверждающие тесты для диагностики системной склеродермии (антицентромерные антитела, антитела к РНК-полимеразе I и III, U₃RNP, T_o/T_h RNP), полимиозита/дерматомиозита (антитела к аминокилсинтетазам т-РНК, SRP, Mi-2, PM-Scl, Ku) и антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт-ВА).

Характеристика АНФ

Тип свечения	Тип аутоантител	Связь с заболеваниями
Гомогенное	Антитела к ДНК (двух и односпиральной), ДНП, гистонам (H1, H2A, H2B, H3, H4)	СКВ, лекарственная волчанка, любые аутоиммунные ревматические заболевания и неревматические болезни
Периферическое (краевое)	Антитела к двухспиральной, нативной ДНК (анДНК)	СКВ
Крапчатое	Антитела Sm, РНП, SS-A/Ro, SS-B/La, Jo-1	СКВ, СЗСТ, синдром Шегрена, ПМ/ДМ
Сетчатое крапчатое	Антитела к Scl-70	ССД (диффузная форма)
Дискретное крапчатое	Антицентромерные антитела (АЦА)	CREST синдром, синдром Рейно
Нуклеолярное	Антитела к РНК-полимеразе 1, РМ/Scl, U3RNP	ССД (диффузная форма)

Список литературы

1. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: 1242–48.
2. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Тер арх* 2010; 5; 5-9.
3. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 429-33.
4. Александрова Е.Н., Новиков А.А. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л.Насонова. 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010:19-76.
5. Wiik A.S., Gordon T.P., Kavanaugh A.F. 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: 291-98.
6. Wiik A, Cervera R, Haass M European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus*. 2006;15(7):391-6;
7. Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M EASI - The European Autoimmunity Standardisation Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:138-44
8. Sack U, Conrad K, Csernok E, Standardization of autoimmune diagnostics in Germany: activities of the German group in the European Autoimmune Standardization Initiative. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Aug;1109:31-6.
9. Damoiseaux J, Tervaert JW, Derksen R Autoantibody standardization in The Netherlands. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Sep;1173:10-4;
10. Bonaguri C, Melegari A, Ballabio A, Parmeggiani M, Russo A, Battistelli L, Aloe R, Trenti T, Lippi G Italian multicentre study for application of a diagnostic algorithm in autoantibody testing for autoimmune rheumatic disease: conclusive results. *Autoimmun Rev*. 2011 Nov;11(1):1-5
11. 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. *Arthr Rheum* 2002; 47: 434-44.
12. 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. *Arthr Rheum* 2002; 47: 546-55.

13. Reveille J.D., Solomon D.H.; 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. *Arthr Rheum* 2003; 49: 399-412.
14. Bertsias G., Ioannidis J.P., 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. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
15. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349
16. Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. Autoantibodies. 2nd ed. Oxford, Elsevier B.V.; 2007.
17. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. *Тер арх* 2010; 5; 5-9.
18. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва, 2012.
19. Dayer E., Dayer J.M., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 12 – 20.
20. Costenbader K.H., Chibnik L.B., Schur P.H. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheum* 2007; 25: 746-9.
21. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 Aug;36(8):1606-10
22. Illei G.G., Tackey E., Lapteva L., Lipsky P.E. Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 1709-1720.
23. Mease P.J. The potential roles for novel biomarkers in rheumatoid arthritis assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 May-Jun;29(3):567-74
24. Meroni P.L., Schur P.H. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1420-2.
25. Isenberg D.A., Ehrenstein M.R., Longhurst C. et al., The origin, sequence, structure, and consequences of developing anti-DNA antibodies. A human perspective. *Arthr Rheum* 1994; 37: 169-80.

26. Williams W.M., Isenberg D.A. A cross-sectional study of anti-DNA antibodies in the serum and IgG and IgM fraction of healthy individuals, patients with systemic lupus erythematosus and their relatives. *Lupus* 1996; 5: 576-86.
27. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982; 25: 1271-77.
28. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725.
29. Mongey A.B., Donovan-Brand R., Thomas T.J. et al. Serologic evaluation of patients receiving procainamide. *Arthr Rheum* 1992; 35: 219-23.
30. Hess E.V., Mongey A.B. Drug-related lupus. *Bull Rheum Dis* 1991; 40 (4):1-8.
31. Cohen MG, Pollard KM, Webb J. Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 61-6.
32. Karsh J., Halbert S.P., Anken M. et al. Anti-DNA, anti-deoxyribonucleoprotein and rheumatoid factor measured by ELISA in patients with systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 60-9.
33. Schlumberger W., Daehnrich C., Frahm S. et al. Diagnostic relevance of autoantibodies against nucleosomes. *Autoimmune Rev* 2002; 1: 32.
34. Burlingame R.W., Boey M.L., Starkebaum G., Rubin R.L. The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1994; 94: 184-92.
35. Chabre H., Amoura Z., Piette J.C. et al. Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1995; 38: 1485-91.
36. Burlingame R.W., Rubin R.L. Drug-induced anti-histone autoantibodies display two patterns of reactivity with substructures of chromatin. *J Clin Invest* 1991; 88; 680-90.
37. Rubin R.L. Autoantibody specificity in drug-induced lupus and neutrophil-mediated metabolism of lupus-inducing drugs. *Clin Biochem* 1992; 25: 223-34.
38. Cervera R., Vinas O., Ramos-Casals M. et al. Antichromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy. *Arthr Rheum* 2001; 44 (Suppl.): 247.
39. Czaja A.J., Shums Z., Binder W.L. et al. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1658-64.
40. 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. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 71-81.

41. Phan T.G., Wong R.C., Adelstein S. Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 1-7.
42. Bizzaro N., Wiik A. Appropriateness in anti-nuclear antibody testing: from clinical request to strategic laboratory practice. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 349-55.
43. Manoussakis M.N., Garalea K.L., Tzioufas A.G., Moutsopoulos H.M. Testing for antibodies to ENA and to dsDNA is not indicated in FANA-negative sera. *Clin Rheumatol* 1988; 7: 465-9.
44. van Venrooij W.J., Charles P., Maini R.N. The consensus workshops for the detection of autoantibodies to intracellular antigens in rheumatic diseases. *J Immunol Methods* 1991; 140: 181-9.
45. James K., Carpenter A.B., Cook L. et al. Development of the antinuclear and anticytoplasmic antibody consensus panel by the Association of Medical Laboratory Immunologists. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 436-43.
46. Blomberg S., Ronnblom L., Wallgren A.C. et al. Anti-SSA/Ro antibody determination by enzyme-linked immunosorbent assay as a supplement to standard immunofluorescence in antinuclear antibody screening. *Scand J Immunol* 2000; 51: 612-17.
47. Van Dam A.P., Van den Brink H.G., Smeenk R.J. Technical problems concerning the use of immunoblots for the detection of antinuclear antibodies. *J Immunol Methods* 1990; 129: 63-70.
48. Harley J.B. Autoantibodies in Sjogren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 383-94.
49. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под. Ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М.: Медгиз; 2001:112-132.
50. Buyon J.P., Winchester R. Congenital complete heart block. A human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthr Rheum* 1990; 33: 609-14.
51. Buyon J.P. Neonatal lupus syndromes. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 259-63.
52. Horsfall A.C., Venables P.J., Taylor P.V., Maini R.N. Ro and La antigens and maternal anti-La idiotype on the surface of myocardial fibres in congenital heart block. *J Autoimmun* 1991; 4: 165-76.
53. Zimmermann C., Smolen J.S., Graninger W. et al. Fine specificity of anti-Ro(SSA) autoantibodies and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1897-903.
54. Atkinson J.C., Travis W.D., Slocum L. et al., Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Arthr Rheum* 1992; 35: 1368-72.

55. Wasicek C.A., Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest* 1982; 69: 835-43.
56. Zhang W., Reichlin M. Some autoantibodies to Ro/SS-A and La/SS-B are antiidiotypes to anti-double-stranded DNA. *Arthr Rheum* 1996; 39: 522-31.
57. Miller F.W. Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA* 1993; 270: 1846-9.
58. Hengsman G.J.D., van Engelen B.G.M., Venrooij W.J. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 692-9.
59. Kao A.H., Lacomis D., Lucas M. et al. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthr Rheum* 2004; 50: 209-15.
60. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Саложин К.В. и соавт. Клинико-иммунологическая гетерогенность идиопатических воспалительных миопатий. *Клин мед* 1995; №2:3-8
61. Tanimoto K., Nakano K., Kano S. et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatology* 1995; 22:666-674
62. Антелава О.А., Хитров А.Н., Насонов Е.Л. Идиопатические воспалительные миопатии. *РМЖ* 2007; 15:1951-1958
63. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011: 815038.
64. Nishimura K., Sugiyama D., Kogata Y. et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
65. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988; 31: 315-24.
66. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthr Rheum* 2010; 62: 2569–81.
67. Aggarwal R., Liao K., Nair R. et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009; 61:1472-83.
68. Swedler W., Wallman J., Froelich C.J., Teodorescu M. Routine measurement of IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors: high sensitivity, specificity, and predictive value for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1037-44.

69. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2010;1:31-45.
70. Steiner G., Hoffman M. Pathogenic and clinical relevance of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. In: Conrad K., Chan E.K.L., Fritzler M.J. et al. From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Report on the 9th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on September 2-5, 2009. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity. Vol.6-2009. Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb, Past Science Publishers, 2009: 279-95.
71. Song Y.W., Kang E.H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM* 2010;103:139-46.
72. Isaacs J.D., Cohen S.B., Emery P. et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012 doi:10.1136/2011.201117.
73. Buch M.H., Smolen J.S., Betteridge N. et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011 doi:10.1136/ard.2010.144998
74. Ursum J., Bos W.H., van de Stadt R.J. et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence o two distinct autoantibody systems. *Arthr Res Ther* 2009; 11: R7.
75. Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinate antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. *Arthr Res Ther* 2009; 11: 125.
76. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75
77. Kim S., Kim J.H., Lee J.H., Kim H.S. Evaluation of three automated enzyme immunoassays for detection of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in qualitative and quantitative aspects. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:450-7.
78. Nell V.P., Machold K.P., Stamm T.A. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1731-6.
79. Syversen SW, Gaarder PI, Goll GL, et al. High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:212-7.

80. van der Helm-van Mil A.H., le Cessie S., van Dongen H. et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthr Rheum* 2007;56:433-40.
81. van Beers J.J.B.C., van Venrooij W.J., Pruijn G.J.M. Two major classes of rheumatoid arthritis: CCP distinguishes between ACPA-positive and ACPA-negative RA. In: Conrad K., Chan E.K.L., Fritzler M.J. et al. From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Report on the 9th Dresden symposium on autoantibodies held in Dresden on September 2-5, 2009. Autoantigens, autoantibodies, autoimmunity. Vol.6-2009. Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb, Past Science Publishers, 2009: 265-77.
82. Luime J.J., Colin E.M., Hazes J.M., Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:337-44.
83. Qin X., Deng Y., Xu J. et al. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:785-94.
84. Coenen D., Verschueren P., Westhovens R. et al. Technical and Diagnostic Performance of 6 Assays for the Measurement of Citrullinated Protein/Peptide Antibodies in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chem* 2007; 53: 498–504.
85. Matsson L., Mullazehi M., Wick M. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008; 58: 36-45.
86. Boire G., Gosette P., Combe B. et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthr Res Ther* 2005; 7: R529-603.
87. Syversen S.W., Goll G.L., van der Heijde D. et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:345-51.
88. Bang H, Egerer K, Gaudiard A. et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007; 56:2503-11.
89. Ursum J., Nielsen M., Schaardenburg D. et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthr Res Ther* 2008; 10:R12. doi:10.1186/ar2362.
90. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008;35:1002-8.

91. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101:1827-32.
92. Galli M., Luciani D., Bertolini G., Barbui T. Anti- β_2 –glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-23.
93. Wahl D.G., Guillemin F., de Maistre E. et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus - a meta-analysis // *Lupus*. – 1997. – Vol. 6. – P. 467-473
94. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthr Rheum* 2002; 46: 1019.
95. Somers E., Magder L.S., Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 2531-2536
96. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
97. Reddel S.W., Krilis S.A. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 775-82.
98. Helbert M., Bodger S., Cavenagh J. et al. Optimising testing for phospholipid antibodies. *J Clin Pathol* 2001; 54: 693-8.
99. Tincani A., Balestrieri G., Allegri F. et al. Overview on anticardiolipin ELISA standartization. *J Autoimmunity* 2000; 15: 195-7.
100. Wasmuth J.C., Minarro D.O., Homrighausen A. et al. Phospholipid autoantibodies and the antiphospholipid antibody syndrome: diagnostic accuracy of 23 methods studied by variation in ROC curves with number of clinical manifestations. *Clin Chem* 2002; 48: 1004-10
101. Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *J Thromb Haemost.* 2008 Oct;6(10):1693-6.
102. Budd R, Harley E, Quarshie A et al. A re-appraisal of the normal cut-off assignment for anticardiolipin IgM tests. *J Thromb Haemost.* 2006 Oct;4(10):2210-4

103. Roubey R.A., Maldonado M.A., Byrd S.N. Comparison of an enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to beta 2-glycoprotein I and a conventional anticardiolipin immunoassay. *Arthr Rheum* 1996; 39: 1606-7.
104. Detkova D., Gil-Aquado A., Lavilla P. et al. Do antibodies to β 2-glycoprotein I contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome ? *Lupus* 1999; 8: 430-8
105. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и др. Диагностическое и прогностическое значение антител к кардиолипину, β 2-гликопротеину I и протромбину при антифосфолипидном синдроме. *Клинико-лабораторный консилиум* 2009;2:47-58.
106. Musial J., Swadzba J., Motyl A. et al. Clinical significance of antiphospholipid protein antibodies. Receiver operating characteristics plot analysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 723-30.
107. Cucurull E., Espinoza L.R., Mendez E. et al. Anticardiolipin and anti-beta2glycoprotein-I antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between Colombians and Spaniards. *Lupus* 1999; 8:134-41.
108. Tsutsumi A., Matsuura E., Ichikawa K. et al. Antibodies to beta 2-glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1996; 39:1466-74.
109. 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. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004-10.
110. Rao J.K., Weinberger M., Oddone E.Z. et al.. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 925-32.
111. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310-7.
112. Basu N., Watts R., Bajema I. et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1744-50.
113. Savige J., Gillis D., Benson E. et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-13.

114. Hagen E.C., Daha M.R., Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; 53:743-53.
115. Lim L.C., Taylor J.G., Schmitz J.L. et al. Diagnostic usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibody serology. Comparative evaluation of commercial indirect fluorescent antibody kits and enzyme immunoassay kits. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 363-9.
116. Csernok E., Ahlquist D., Ullrich S., Gross W.L. A critical evaluation of commercial immunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies directed against proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1313-7.
117. Holle J.U., Hellmich B., Backes M. et al. Variations in performance characteristics of commercial enzyme immunoassay kits for detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies: what is the optimal cut off? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1773-9.
118. Guillevin L., Durand-Gasselin B., Cevallos R. et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthr Rheum* 1999; 42: 421-30.
119. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143:621-31.
120. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:724-9
121. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33.
122. Sox H.C., Liang M.H. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104:515-23.
123. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998; 103: 257-62, 272-4.
124. Miller A., Green M., Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 266.
125. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 1990;33:1122-1128
126. Bird H.A., Esselinck W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979; 38:434-439

127. Myklebust G., Gran J.T. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1161-8.
128. Gonzalez-Gay M.A., Rodriguez-Valverde V., Blanco R. et al. Polymyalgia rheumatica without significantly increased erythrocyte sedimentation rate. A more benign syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 317-20.
129. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:884-95.
130. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477-85;
131. Inoue E, Yamanaka H, Hara M et al. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis* 2007;66:407-9.
132. Ellis M.E., Ralston S. The ESR in the diagnosis and management of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome/ *Ann Rheum Dis* 1983;42:168-170
133. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
134. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.
135. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999 138 (5 Pt 2):419-20.
136. Yildirim K., Karatay S., Melikoglu M.A. et al. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Science* 2004; 34: 423-6.
137. Combe B., Dougados M., Goupille P., Cantagrel A. et al. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthr Rheum* 2001; 44: 1736-43.
138. Ridker P.M. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003; 108: e81-85.
139. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Pineiro A. et al., High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1219-23.