



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2015

Clinical guidelines

Laboratory diagnosis of rheumatic diseases

Authors: Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L.

Разработчики

Александрова Е.Н. – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

Новиков А.А. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний

Насонов Е.Л. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Группа экспертов профильных комиссий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальностям "Ревматология" и "Клиническая лабораторная диагностика", одобривших данные рекомендации:

Баранов А.А. - проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», главный внештатный специалист ревматолог Ярославской области, **Коненков В.И.** - директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, **Черных Т.М.** - зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, **Кочетов А.Г.** - главный внештатный специалист по лабораторной диагностике МЗ РФ, **Кишкун А.А.** - д.м.н., профессор кафедры медицинской биохимии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ, **Гордеева С.А.** - главный внештатный специалист по лабораторной диагностике МЗ Мурманской области, **Калачина Т. В** - главный внештатный специалист по лабораторной диагностике МЗ Республики Мордовия.

Конфликт интересов не заявляется.

Данные рекомендации были рассмотрены Ассоциацией ревматологов России на Научно-практической конференции «Диагностика и лечение ревматических заболеваний: новые рекомендации» (25-28 сентября 2012 г., Москва) и VI Съезде ревматологов России (12-13 мая 2013 г., Москва).

Оглавление

	Стр.
1 Методология	3
2 Определение ревматических заболеваний	4
3 Общие рекомендации	4
4 Аутоантитела	7
5 Лабораторные маркеры воспаления	23

Список используемых сокращений

ACR - (American College of Rheumatology) — Американская коллегия ревматологов

AUC - площадь под кривой (Area Under the Curve)

C – комплемент

CREST - (Calcinosis + Raynaud's + oEsophageal dysmotility + Sclerodactyly + Telangiectasia) — синдром, включающий кальциноз, синдром Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилию и телеангиэктазию

EULAR - (European League Against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига

HLA - (Human Leukocyte Antigens) — лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости) человека

ROC-кривая – характеристическая кривая (receiver-operator curve)

SAA – сывороточный амилоидный белок А

a – антитела

aДНП – антитела к дезоксинуклеопротейну

aКЛ — антитела к кардиолипину

анДНК — антитела, реагирующие с нативной (двухспиральной) дезоксирибонуклеиновой кислотой

АКА – антикератиновые антитела

АМЦВ — антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

АНА — антиядерные антитела

АНФ — антиядерный фактор

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АПФ – антиперинуклеарный фактор

АС — анкилозирующий спондилит

АФЛ — антифосфолипидные антитела

АФС — антифосфолипидный синдром

АЦА — антицентромерные антитела

АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

aβ2-ГП — антитела к β2-гликопротеину I

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВПРИ – верхний предел референтного интервала

вчСРБ — С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом

Да — Дальтон

ДИД — двойная иммунодиффузия

ДМ — дерматомиозит

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНП - дезоксинуклеопrotein

ДС — диагностическая специфичность

ДЧ — диагностическая чувствительность

ЕД — единица действия

ИБ — иммуноблоттинг

ИД — иммунодиффузия

ИФА — иммуноферментный анализ

КИЭФ — контриммуноэлектрофорез

МЕ — международная единица

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

МЦВ – модифицированный цитруллинированный виментин

НРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции

ОП — отношение правдоподобия

ОПОР — отношение правдоподобия отрицательного результата

ОППР — отношение правдоподобия положительного результата

ОР — отношение рисков
пАНЦА — перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ПКТ – прокальцитонин
ПМ — полимиозит
ПсА — псориатический артрит
ПЦОР — предсказательная ценность отрицательного результата
ПЦПР — предсказательная ценность положительного результата
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РА — ревматоидный артрит
РИА — радиоиммунный анализ
РНК — рибонуклеиновая кислота
РНП — рибонуклеопротеин
РПС — ревматический порок сердца
РФ — ревматоидный фактор
СВ – системный васкулит
СКВ — системная красная волчанка
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ССД — системная склеродермия
тРНК – транспортная РНК
цАНЦА — цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Резюме

Представлены клинические рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний (РЗ), разработанные Ассоциацией ревматологов России с учетом международных требований к методологии системного поиска и оценки качества доказательств.

По современной классификации РЗ относятся к гетерогенной группе 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. Наиболее яркими примерами иммуновоспалительных РЗ являются ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, синдром Шегрена, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром и идиопатические воспалительные миопатии.

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. Клиническая информативность лабораторных исследований в ревматологии определяются путем расчета операционных характеристик теста (диагностической чувствительности и специфичности, предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов – ОППР, 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 ≤0,5; не имеющими пользы - с ОППР≤2 и ОПОР>0,5.

Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением аутоантител. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и

антифосфолипидные антитела. Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев системных аутоиммунных РЗ, используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний, играют важную роль в диагностике РЗ на ранней стадии, позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ, служат предикторами развития РЗ у бессимптомных пациентов. Следует подчеркнуть, что аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. РЗ характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем аутоантител, оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных биомаркеров. Разработаны стандартные профили аутоантител, составлен перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики системных аутоиммунных РЗ. Важно подчеркнуть, что обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза аутоиммунного заболевания, т.к. отмечено нарастание частоты выявления аутоантител у лиц пожилого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при инфекциях, злокачественных новообразованиях, у здоровых родственников пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При оценке клинического значения аутоантител также необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции. Наряду с аутоантителами, важными маркерами РЗ служат острофазовые показатели (СОЭ, С-реактивный белок и др.), позволяющие оценить воспалительную активность болезни, характер прогрессирования и прогноз исходов хронического воспалительного процесса, эффективность терапии. Другие лабораторные биомаркеры (иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, цитокины, маркеры активации эндотелия, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани и др.) имеют меньшее клиническое значение для диагностики РЗ по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления.

Summary

The Association of Rheumatologists of Russia has generated the guidelines for the laboratory diagnosis and monitoring of rheumatic diseases (RD). These guidelines are according with international requirements for methodology of systematic research and evaluation of the quality of evidence.

RD are a heterogeneous group of chronic immune-mediated disorders with a wide range of symptoms. The clinical features of RD are different, but immune mediated mechanisms are associated with the generation of an adaptive immune response toward the target antigen. RD include rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, Sjögren's syndrome, systemic vasculitis, antiphospholipid syndrome and idiopathic inflammatory myopathy.

Immunologic laboratory tests can confirm a diagnosis, estimate disease severity, aid in assessing prognosis and are useful to follow disease activity and the effectiveness of therapy. In rheumatology diagnostic accuracy of laboratory tests determinates by calculating sensitivity, specificity, positive (LR+) and negative likelihood ratio (LR-). Where a test was considered to be "very useful" for a given disease if the weighted average LR+ was >5 or LR- was $<0,2$. A test was considered "useful" if the weighted average LR+ was >2 and ≤ 5 or LR- was $>0,2$ and $\leq 0,5$. A test was considered "not useful" if the positive LR+ was ≤ 2 or the LR- was $> 0,5$.

Laboratory exam include autoantibodies and inflammatory markers. Autoantibody measurement is a main tool to confirm the diagnosis of rheumatic autoimmune diseases. The presence of an autoantibody in a patient does not assure a diagnosis of an AD. Rather, a positive serologic test jointly of appropriate signs and symptoms helps to support a diagnosis. Serologic testing is faulty by the presence of autoantibodies in healthy individuals and other patients with non-autoimmune diseases. The inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocytes

sedimentation rate) are used to diagnostic of inflammation and reflect abnormalities in autoimmune diseases. Other components of the laboratory exam include immunoglobulins, immune complexes, cryoglobulins, complement components, cytokines, markers of endothelial activation, lymphocyte subset, genetic markers, markers of bone and cartilage metabolism have less clinical significance than autoantibodies and inflammatory markers.

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются систематические обзоры в последней доступной версии TheCochraneLibrary, базы данных Medline, PubMed (систематические обзоры (мета-анализы), рандомизированные клинические испытания, когортные исследования или исследования случай-контроль, статьи обзорного характера. Глубина поиска 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Таблица 1

Уровни доказательности, принятые при разработке данных рекомендаций

А	<ul style="list-style-type: none"> • высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
В	<ul style="list-style-type: none"> • высококачественный (++) обзор или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль или • высококачественное (++) когортное исследование или исследование случай контроль с очень низким уровнем систематической ошибки или • РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
С	<ul style="list-style-type: none"> • когортное исследование или исследование случай контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки (+), результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или • РКИ с очень низким или невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию.
Д	<ul style="list-style-type: none"> • описание серии случаев или • неконтролируемое исследование или • мнение экспертов

Клиническая информативность лабораторных исследований

Клиническая информативность лабораторных исследований определяется 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 $>0,5$.

Индикаторы доброкачественной практики (GoodPracticePoints–GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций

Экономический анализ

Экономический анализ не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

2. Определение ревматических заболеваний

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].

3. 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 (А) [3,4].

2. 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 (А) [4-10].

3. Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают серологические тесты, связанные с обнаружением циркулирующих аутоантител (А). **Комментарий.** *Положительные результаты определения аутоантител входят в число диагностических критериев системных РЗ; используются для оценки активности и прогноза этих заболеваний; играют важную роль в диагностике РЗ на ранней стадии; позволяют идентифицировать отдельные клинико-лабораторные субтипы РЗ; служат предикторами развития аутоиммунных РЗ у бессимптомных пациентов [4,5,11-14].*

4. При аутоиммунных РЗ тестирование аутоантител проводится, в первую очередь, с целью подтверждения диагноза у пациентов с недостаточным числом клинических проявлений. Обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным для постановки диагноза аутоиммунного заболевания (А). **Комментарий.** *Отмечено нарастание частоты выявления аутоантител у лиц пожилого и старческого возраста, на фоне приема лекарственных препаратов, при вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных новообразованиях, у здоровых родственников больных аутоиммунными заболеваниями [4].*

5. При оценке клинического значения аутоантител необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции (D). **Комментарий.** *При инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при аутоиммунных заболеваниях - стойкая выраженная гиперпродукция [4].*

6. Аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. Аутоиммунные РЗ характеризуются одномоментным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем аутоантител, оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных биомаркеров (В). **Комментарий.** *Разработаны стандартные профили аутоантител для диагностики системных РЗ (табл. 2) [2,15,16].*

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

Таблица 2

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, aС1q
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 тРНК - 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

*-уровень доказательности

8. Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются антинуклеарные антитела (АНА), ревматоидный фактор (РФ), антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антифосфолипидные антитела (АФЛ) (А). **Комментарий.** Разработан перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики аутоиммунных РЗ (табл. 3). Скрининговые тесты должны обладать высокой ДЧ, а подтверждающие тесты – высокой ДС [4,5].

9. Наиболее полезными маркерами острофазового ответа при РЗ являются СОЭ и С-реактивный белок (СРБ) (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 [4].

Алгоритм лабораторной диагностики аутоиммунных ревматических заболеваний

ДИАГНОЗ	АНА-НИФ	анДНК	aSm	aU ₁ RNP	aSSA/SSB	aScl-70	aJo-1	ariboRNP	АНЦА-НИФ	МРО-АНЦА	PR3-АНЦА	акП	aβ ₂ -ГП	IgM RF	АЦП
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	

10. Другие лабораторные биомаркеры РЗ (цитокины, маркеры активации эндотелия, иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани, маркеры апоптоза и др.) имеют меньшее клиническое значение по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления (С). **Комментарий.** Могут быть полезными для мониторинга активности заболевания и ответа на проводимое лечение (данные описательных исследований) [2,4]

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). 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. 4) (А) [5,11,17,18].

Таблица 4

Характеристика АНФ

Тип свечения	Тип аутоантител	Связь с заболеваниями
Гомогенное	Антитела к ДНК (двух и односпиральной), ДНП, гистонам (Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4)	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, U3РНП	ССД (диффузная форма)

2. 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 (А) [4,11,17,18].

3. У пациентов с положительными результатами определения АНФ рекомендуется проведение подтверждающих тестов на специфические АНА к отдельным ядерным антигенам (нДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, РНП), используя методы ИФА, иммуноблота (ИБ), двойной иммунодиффузии (ДИД), контриммуноэлектрофореза (КИЭФ) и др. (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 (А) [4,11,17,18].

4. 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 (А) [4,11,17,18].

5. Тестирование АНФ очень полезно для диагностики СКВ (ДЧ:93%, ДС:57%, ОППР:2,2, ОПОР:0,11) (положительные результаты обнаружения АНФ служат диагностическим критерием СКВ) (А) и ССД (ДЧ:85%, ДС:54%, ОППР:1,86, ОПОР:0,27) (А), полезно для диагностики СШ, ассоциирующегося с СКВ (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) (А). Позитивность по АНФ рассматривается в качестве диагностического критерия лекарственной волчанки, СЗСТ, аутоиммунного гепатита (А). АНФ является очень полезным маркером для оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного хронического артрита в сочетании с увеитом (А) и вторичного феномена Рейно, ассоциирующегося с системными РЗ (А). Положительные результаты определения АНФ не имеют доказанного диагностического и прогностического значения при РА, рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии (А/В) [4,11].

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

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 (А) [4,12].

2. Стандартными методами определения антител к дсДНК в сыворотке крови служат ИФА, НРИФ с использованием в качестве субстрата *Crithidia luciliae* и РИА (тест Farr) (А). Первичным скрининговым тестом для обнаружения антител к дсДНК является метод ИФА (А). 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 (А). В основе метода НРИФ с использованием простейшего жгутикового микроорганизма *Crithidia luciliae* лежит взаимодействие антител к дсДНК с кинетопластом жгутика, имеющим гигантскую митохондрию, содержащую большое количество кольцевых молекул дсДНК, не ассоциированных с гистоновыми белками. Методом НРИФ выявляются IgG- и IgM-антитела к дсДНК со средней авидностью. Метод

Farr, основанный на преципитации меченной [3H]-ДНК антителами к дсДНК с помощью насыщенного раствора сульфата аммония, позволяет измерять высоко авидные антитела к дсДНК [4,12].

3. Нормальный уровень антител к дсДНК при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет < 10-20 МЕ/мл (в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов), НРИФ с *Crithidia luciliae* - < 1:10, метода Farr < 7 МЕ/мл **(В)** [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) **(А)**. Наличие антител к дсДНК является обязательным диагностическим критерием СКВ [4,12,14,19].

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

6. Положительные результаты обнаружения антител к дсДНК не позволяют достоверно прогнозировать обострения СКВ **(А)** [12].

7. При других РЗ тестирование антител к дсДНК не полезно, так как они выявляются очень редко ($\leq 5\%$ случаев) и в низких титрах **(А)** [12].

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

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 **(В)** [4,20].

2. ВПРИ антител к гистонам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 40 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) **(С/Д)** [4].

3. Определение антител к гистонам в ряде случаев полезно для диагностики лекарственной волчанки **(Д)**. **Комментарий.** По данным описательных исследований, антитела к гистонам наиболее часто выявляются при лекарственной волчанке, индуцированной прокаинамидом и гидралазином (ДЧ: 50-100%), однако могут определяться у больных, принимающих данные препараты, но не имеющих симптомов волчанки (ДЧ: 44%), и у больных СКВ (ДЧ: 50-80%). ДС антител к гистонам составляет 86% [4,20].

4. Рекомендуемая частота определения антител к гистонам составляет 1 раз в 6 месяцев-1 год [10,20].

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 (**B**) [4,20].

2. ВПРИ антител к нуклеосомам при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 20 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (**C/D**) [4].

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

4. Рекомендуемая частота определения антител к нуклеосомам составляет 1 раз в 6 месяцев-1 год (**D**) [10,20].

Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) связываются с водорастворимыми ядерными антигенами и подразделяются на антитела к Sm, U1РНП, 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 (**A**). 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 (**A**). 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) (**A**). Недостатком метода ИБ является его более низкая чувствительность по сравнению с ИФА и КИЭФ, а также способность определять антитела преимущественно к линейным эпитопам (**A**) [4,18,20].

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, A, B/B', C, C', D, E, F, G). При СКВ антитела к Sm реагируют

с В/В' и D полипептидами, общими для U1, U2, U4/U6 мяРНП, участвующих в сплайсинге пре-мРНК.

1. Стандартными методами определения антител к Sm в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ [4,20].
2. ВПРИ антител к Sm при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (C/D) [4].
3. Положительные результаты определения антител к Sm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ (ДЧ: 8-20%, ДС: 99%) (A), однако не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания (A) [4,19,20].
4. Рекомендуется однократное определение антител к Sm (D) [10,20].

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

1. Стандартными методами определения антител к U1РНП в сыворотке крови являются ИФА, ИБ, ДИД и КИЭФ (A) [4,20].
2. ВПРИ антител к U1РНП при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (C/D) [4].
3. Выявление антител к U1РНП в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ (ДЧ: 95-100%, ДС- 98%) (A); менее полезно для диагностики СКВ (ДЧ - 30%, ДС - низкая) (B); полезно для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием тяжелого поражения внутренних органов (B). В сыворотках 60% больных с положительными результатами определения антител к U1РНП выявляются антитела к Sm [4,14,20,21].
4. Рекомендуемая частота определения антител к U1РНП составляет 1 раз в 3 месяца (B) [10,20].

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 (A) [4,20].

2. ВПРИ антител к SS-A/Ro при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл; антител к SS-A/Ro-52 kDa и SS-A/Ro-60 kDa ≤ 10 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) **(C/D)** [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 **(B/C)** [20].
4. Положительные результаты обнаружения антител к SS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ **(A)** [22].
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 **(B)** [4,14,20].
6. У больных СКВ положительные результаты тестирования антител к SS-A/Ro ассоциируются с фотосенсибилизацией, СШ, гиперпродукцией РФ **(B)** [4,14,20].
7. Рекомендуемая частота определения антител к SS-A/Ro составляет 1 раз в 3 месяца **(D)** [10,20].

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 **(A)** [4,20].
2. ВПРИ антител к SS-B/La при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) **(C/D)** [4].
3. Антитела к SS-B/La обнаруживаются у 40-50% больных СШ и 20% больных СКВ **(B/C)** [20].
4. Положительные результаты определения антител к SS-B/La являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ **(A)** [22].
5. При беременности повышение сывороточного уровня антител к SS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода **(B)** [4,14,20].

6. При СШ обнаружение антител к SS-B/La ассоциируется с выраженной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез (С) и развитием экстрагландулярных проявлений (пурпура, васкулит, лимфаденопатия) (С) [4,20].
7. При СКВ гиперпродукция антител к SS-B/La ассоциируется с низкой частотой поражения почек (С) [4,14,20].
8. Рекомендуемая частота определения антител к SS-B/La составляет 1 раз в 3 месяца (В) [10,20].

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-Ф).

1. Стандартным методом определения АЦА в сыворотке крови является НРИФ с помощью HEp-2 клеток (дискретный крапчатый тип свечения) (А). Исследование АЦА методами ИФА и ИБ и не рекомендуется для широкого применения, так как диагностическая точность данных тестов недостаточно изучена (А) [4,13].
2. ВПРИ для АЦА при тестировании сывороток методом НРИФ составляет <1:160 [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) (А), особенно CREST синдрома (ДЧ: 60-65%, ДС: 83-99,9%, ОППР: 3,5-650, ОПОР: 0,2-0,5) (А) [4,13,23,24].
4. Положительные результаты определения АЦА являются полезным маркером для прогнозирования лимитированного поражения кожи (ДЧ - 44%, ДС: 79-93%, ОППР: 2,1-6,1, ОПОР: 0,6-0,7) (А) и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (ДЧ - 12%, ДС - 71%, ОППР 0,41, ОПОР 1,2) (А) [4,13,23,24].
5. Рекомендуется однократное определение АЦА (D) [13,24].

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 (А). ИФА имеет более низкую специфичность для диагностики ССД (А) [4,13].
2. ВПРИ антител к Scl-70 при тестировании сывороток с помощью ИФА составляет ≤ 25 ЕД /мл (зависит от рекомендаций фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов) (С/D) [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) (А) [4,13,23,24].

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) (А), высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза (ДЧ: 43-45%, ДС: 81-83%, ОППР: 2,3-2,5, ОПОР: 0,7) (А) и нарушения функциональных легочных проб (А) [4,13,23,24].

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

Антинуклеолярные антитела – гетерогенная группа аутоантител, характеризующихся нуклеолярным типом свечения при исследовании методом НРИФ. Антинуклеолярные антитела включают антитела к РМ-Scl, U3-РНП, 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 (ВПРИ для антинуклеолярных антител зависит от техники определения) (А) [4,13].

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 (С/D) [4,13,24].

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 РМ-Scl, KJ.

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

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% (С/D) [4,25].

3. Положительные результаты определения антител к Jo-1 являются диагностическим критерием ПМ/ДМ с наличием антисинтеза синдрома, который характеризуется острым началом миозита, интерстициальным поражением легких, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно и изменением кожи кистей по типу «рука механика» (A) [4,25].
4. Антитела к SRP обнаруживаются при ПМ, ассоциирующимся с острым началом заболевания, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на глюкокортикоидную терапию (C/D) [4,25].
5. Определение антител к Mi-2 полезно для диагностики классического стероидчувствительного ДМ с благоприятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита (C/D) [4,25].
6. Антитела к PM-Scl ассоциируются с субтипом ДБСТ, включающего признаки ССД, ПМ и поражение почек (C/D) [4,25].
7. Антитела к KJ выявляются при миозите, феномене Рейно и интерстициальном поражении легких (C/D) [4,25].
8. Рекомендуется однократное определение миозит-специфических антител (D) [25].

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

1. Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ (A) [4,26,27].
2. Стандартными методами определения IgM РФ служат реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалер-Розе), иммунонефелометрия и ИФА (A). В качестве скринингового теста может использоваться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод измерения IgM РФ в цельной крови с помощью сухих тест-полосок (C). 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 (A) [4,26,27].
3. Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет $\leq 1:40$, нефелометрии ≤ 15 МЕ/мл, ИФА ≤ 20 МЕ/мл. Рекомендуется выделение негативных (меньших или равных верхней границе нормы – ВПРИ); низко позитивных (≤ 3 ВПРИ) и высоко позитивных (>3 ВПРИ) уровней IgM РФ (A) [4,26,27].
4. Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (A). При использовании общепринятой ВПРИ (15-20

МЕ/мл) ДЧ составляет 50-90%, ДС: 80-93%, ОППР: 4,86, ОПОР: 0,38. IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер 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 ВПРИ, т.е. $\geq 40-50$ МЕ/мл) сопровождается значительным увеличением его ДС (91-98%) и ОППР (22,7) при РА [4,26,27].

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

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 (А) при РА [4,27].

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

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 (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 (А/В/С) [4,26,27].

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 хемиллюминисцентный анализ на основе микрочастиц и электрохемиллюминисцентный анализ (А). В качестве скринингового теста может применяться полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод (С) [4,26,27].
3. ВПРИ при определении АЦЦП в сыворотке крови составляет 5-25 ЕД /мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВПРИ); низко позитивных (≤ 3 ВПРИ) и высоко позитивных (>3 ВПРИ) уровней АЦЦП (А) [4,26,27].
4. Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА (А). АЦЦП – более высокоспецифичный диагностический маркер РА (ДЧ: 49-91%, ДС: 73-99%, ОППР: 12,46-17,3, ОПОР: 0,36-0,2), особенно, на ранней стадии болезни (ДЧ: 39-71%, ДС: 93-99%, ОППР: 6,04, ОПОР: 0,74) по сравнению с IgM РФ (А). Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного по IgM РФ РА (частота обнаружения АЦЦП у IgM РФ-отрицательных больных РА составляет 20-40%) (А), дифференциальной диагностики РА с другими РЗ (А/В/С) [4,26,27].
5. Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА (А/В/С). Прогностическая ценность АЦЦП в отношении развития выраженной суставной деструкции у больных РА значительно возрастает при совместном определении данного маркера с “shared epitope” (SE) HLA DRB1*0101, 0104, 0404 (А/В/С) [4,26,27].
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) (А/В/С) [4,26,27].
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 (А) при РА [4,27].
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 **(D)**.

Комментарий. При оценке кратности определения АЦЦП учитывались данные систематического обзора и описательных исследований о большей стабильности АЦЦП по сравнению с IgM РФ (отсутствие выраженной корреляции с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания, сероконверсии в течение заболевания и на фоне проводимой терапии, увеличения частоты обнаружения в пожилом возрасте) и необходимости выделения АЦБ-положительного фенотипа РА, характеризующегося 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 [27].

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

10. Верхняя граница нормы при определении АМЦВ с помощью ИФА составляет 20 ЕД /мл **(A)**. Рекомендуется выделение негативных (\leq ВПРИ); низко позитивных (≤ 3 ВПРИ) и высоко позитивных (>3 ВПРИ) уровней АМЦВ **(A)** [4,27].

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

12. АМЦВ являются полезным маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА (ОР: 7,3) **(B)** [4,27].

13. Повышение уровня АМЦВ в большей степени ассоциируется с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА, чем АЦЦП **(B/C)** [4,27].

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 **(D)**.

Комментарий. При оценке кратности определения АМЦВ учитывались данные систематического обзора, метаанализа и описательных исследований о большей связи АМЦВ с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания по сравнению с АЦЦП, снижении уровня АМЦВ на фоне терапии ГИБП и необходимости выделения АЦБ-положительного фенотипа РА, характеризующегося 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 [27].

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) (А) [4,28].

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 (А) [28].

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 (А) [28].

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 (А) [28]:

(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 аβ₂-ГП I и подозрении на наличие АФС рекомендовано дополнительное исследование АКЛ и аβ₂-ГП I класса IgA (С) [29].

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

Для постановки диагноза АФС достаточно одного из трех лабораторных критериев (ВА, АКЛ или аβ₂-ГП I), наличие у больного нескольких лабораторных критериев АФС сопровождается значительным увеличением риска тромботических осложнений (А) [28].

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 ливедо, хореи, тромбоцитопении, потерь плода, поражения клапанов сердца и может предшествовать развитию тромботических осложнений (С) [4,28].

4. ВПРИ при определении IgG аКЛ в сыворотке крови варьирует от 4,0 до 30,0 GPL; IgM аКЛ – от 3,0 до 20,0 MPL; IgG/IgM аβ₂ - ГП I – от 4,0 до 20,0 ЕД/мл в зависимости от фирмы-изготовителя коммерческих наборов реагентов. Рекомендуемая ВПРИ для АФЛ соответствует 95-ому перцентилю (уровень доказательности В). Рекомендуется выделение негативных (≤ВПРИ), низко позитивных (между 95 - 99 перцентильями), умеренно позитивных (99-ый перцентиль – 80 GPL/MPL) и высоко позитивных (>80 GPL/MPL) уровней АКЛ (В) [4,28,29].

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 аβ₂ - ГП I (ДЧ: 23-60%; ДС: 83-97%) являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM аКЛ (А) [4,28,29].

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) (А) [4,28,29].

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) (А) [4,28,29].

8. Рекомендуемая кратность определения ВА, IgG/IgM АКЛ, IgG/IgM $\alpha\beta_2$ -ГП I при АФС составляет 1 раз в 3-6 месяцев (D) [28,29].

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 (А) [4,30].

2. Первичным скрининговым тестом для определения АНЦА является метод НРИФ с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов (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 ПР3 и МПО с помощью ИФА (А) [4,30].

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) **(B)** [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 **(A)** [4,30].
5. Положительные результаты определения пАНЦА методом НРИФ в сочетании с ИФА МПО-АНЦА служат полезным диагностическим маркером МПА (ДЧ: 50-75%, ДС: 80-98%), синдрома Черджа – Строс, а также быстро прогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома **(A)** [4,30].
6. ДЧ АНЦА варьирует от 34% до 92% в зависимости от активности, формы, стадии заболевания, распространенности патологического процесса и проводимой терапии **(A)** [4,30].
7. Отсутствие АНЦА при узелковом полиартериите позволяет дифференцировать данную форму васкулита от МПА **(A)** [4,30].
8. Повышение уровня цАНЦА/ПР3-АНЦА является фактором риска развития обострений ГВ на фоне ремиссии болезни **(B)** [4,30].
9. Рекомендуемая кратность определения цАНЦА/ПР3-АНЦА и пАНЦА/МПО-АНЦА составляет 1 раз в 3-6 месяцев **(D)** [30].

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 **(A)**. 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 $СОЭ \text{ (мм/час)} = (\text{возраст в годах}) / 2$ **(A)** [4,31].
2. Увеличение СОЭ служит лабораторным классификационным критерием РА **(A)** [26].
3. Повышение $СОЭ > 50$ мм/час является классификационным критерием гигантоклеточного артериита (ДЧ: 95%) **(B)** [4].
4. Повышение $СОЭ > 35$ мм/час является диагностическим признаком ревматической полимиалгии (ДЧ: 95%) **(C)** [4].

5. Определение СОЭ может быть полезным для оценки активности воспаления при гигантоклеточном артериите (С), ревматической полимиалгии (используется при подсчете индекса SDAI PMR) (С) и РА (используется при подсчете индекса DAS) (А) [4].
6. 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 (С) [4,32].
7. Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1-3 месяца (А) [4].

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 (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 (А) [4,33,34].
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 3 мг/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 (В) [4,33,34].
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) (А/В/С); мониторингования и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, ССД, ДМ и др. РЗ с незначительным повышением или нормальным уровнем СРБ (С); дифференциальной диагностики ряда РЗ (СКВ и РА) (С) [4].
4. СРБ служит лабораторным классификационным критерием РА (А) [26].

5. Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА (С) [4,27].
6. Определение базального уровня вчСРБ имеет важное значение для стратификации больных ревматическими заболеваниями по степени кардиоваскулярного риска. Базальная концентрация вчСРБ менее 1 мг/л соответствует низкому, 1-3 мг/л – среднему, более 3 мг/л – высокому кардиоваскулярному 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 (В) [4,34].
7. Рекомендуемая кратность определения СРБ составляет 1 раз в 1-3 месяца (А) [4].

Список использованной литературы

Номер	Литература	References
1	McGonagle D, McDermott M. A proposed classification of the immunological diseases. <i>PLoS Med.</i> 2006; 3: 1242 –1248. doi:10.1371/journal.pmed.0030297	McGonagle D, McDermott M. A proposed classification of the immunological diseases. <i>PLoS Med.</i> 2006; 3: 1242 –1248. doi:10.1371/journal.pmed.0030297
2	Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. <i>Терапевтический архив.</i> 2010; 5: 5-9.	Aleksandrova E, Nasonov L. Innovative technologies in the laboratory diagnosis of rheumatic diseases. <i>Terapevticheskij arhiv,</i> 2010; 5: 5-9. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2010-1411
3	Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. <i>Arthritis & Rheumatism.</i> 2002; 47(4): 429-433. doi: 10.1002/art.10381	Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. <i>Arthritis & Rheumatism.</i> 2002; 47(4): 429-433. doi: 10.1002/art.10381
4	<i>Ревматология: Клинические рекомендации.</i> Под ред. Насонова Е.Л. Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2010:19-76.	Aleksandrova E, Noikov A. Laboratory diagnostics of rheumatic diseases. In Nasonov E, eds. <i>Rheumatology: Clinical Guidelines.</i> Moscow GEOTAR-Media; 2010:19-76.
5	Wiik A, Gordon T, Kavanaugh A, Lahita R, Reeves W, van Venrooij W, Wilson M, Fritzler M. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. <i>Arthritis & Rheumatism.</i> 2004; 51: 291-298. doi: 10.1002/art.20229	Wiik A, Gordon T, Kavanaugh A, Lahita R, Reeves W, van Venrooij W, Wilson M, Fritzler M. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. <i>Arthritis & Rheumatism.</i> 2004; 51: 291-298. doi: 10.1002/art.20229
6	Wiik A, Cervera R, Haass M. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. <i>Lupus.</i> 2006;15(7):391-396. doi:	Wiik A, Cervera R, Haass M. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. <i>Lupus.</i> 2006;15(7):391-396; doi:

	10.1191/0961203306lu2322oa	10.1191/0961203306lu2322oa
7	Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M. EASI - The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2007; 1109:138-144. doi: 10.1196/annals.1398.016	Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M. EASI - The European Autoimmunity Standardization Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2007; 1109:138-144. doi: 10.1196/annals.1398.016
8	Sack U, Conrad K, Csernok E. Standardization of autoimmune diagnostics in Germany: activities of the German group in the European Autoimmune Standardization Initiative. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2007;1109:31-36. doi: 10.1196/annals.1398.004	Sack U, Conrad K, Csernok E. Standardization of autoimmune diagnostics in Germany: activities of the German group in the European Autoimmune Standardization Initiative. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2007;1109:31-36. doi: 10.1196/annals.1398.004
9	Damoiseaux J, Tervaert J, Derksen R. Autoantibody standardization in The Netherlands. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2009;1173:10-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04631.x	Damoiseaux J, Tervaert J, Derksen R. Autoantibody standardization in The Netherlands. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2009;1173:10-14. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04631.x
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. <i>Autoimmunity Reviews</i> . 2011;11(1):1-5. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.006	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. <i>Autoimmunity Reviews</i> . 2011;11(1):1-5. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.006
11	Solomon D, Kavanaugh A, Schur P. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2002; 47: 434-44. doi: 10.1002/art.10561	Solomon D, Kavanaugh A, Schur P. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2002; 47: 434-44. doi: 10.1002/art.10561
12	Kavanaugh A, Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2002; 47: 546-55. doi: 10.1002/art.10558	Kavanaugh A, Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2002; 47: 546-55. doi: 10.1002/art.10558
13	Reveille J, Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70,	Reveille J, Solomon D. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70,

	and nucleolar antibodies. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2003; 49: 399-412. doi: 10.1002/art.11113	and nucleolar antibodies. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2003; 49: 399-412. doi: 10.1002/art.11113
14	Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe I, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg C, Khamashta M, Piette J, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas D. 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. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367	Bertsias G, Ioannidis J, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe I, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg C, Khamashta M, Piette J, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas D. 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. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
15	Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, Antico A, Bassetti D, Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2013; 51:129-138. doi: 10.1515/cclm-2012-0191	Tozzoli R, Bonaguri C, Melegari A, Antico A, Bassetti D, Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. <i>Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> . 2013; 51:129-138. doi: 10.1515/cclm-2012-0191
16	Meroni P, Biggioggero M, Pierangeli S, Sheldon J, Zegers I, Borghi M. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> . 2013; 10(1):35-43 doi: 10.1038/nrrheum.2013.180.	Meroni P, Biggioggero M, Pierangeli S, Sheldon J, Zegers I, Borghi M. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> . 2013; 10(1):35-43 doi: 10.1038/nrrheum.2013.180.
17	Meroni P, Schur P. ANA screening: an old test with new recommendations. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2010; 69: 1420-1422. doi: 10.1136/ard.2009.127100	Meroni P, Schur P. ANA screening: an old test with new recommendations. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2010; 69: 1420-1422. doi: 10.1136/ard.2009.127100
18	Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, Bossuyt X. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863	Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, Bossuyt X. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2014;73:17-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863
19	Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, Bruce I, Isenberg D, Wallace D, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae S, Hanly J, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth V, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M,	Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P, Bruce I, Isenberg D, Wallace D, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae S, Hanly J, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth V, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M,

	Jacobsen S, Buyon J, Maddison P, Dooley M, van Vollenhoven R, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo J, Callen J, Lim S, Fessler B, Inanc M, Kamen D, Rahman A, Steinsson K, Franks A, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman M, McGwin G Jr, Magder L. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2012; 64: 2677-86. doi: 10.1002/art.34473	Jacobsen S, Buyon J, Maddison P, Dooley M, van Vollenhoven R, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo J, Callen J, Lim S, Fessler B, Inanc M, Kamen D, Rahman A, Steinsson K, Franks A, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman M, McGwin G Jr, Magder L. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2012; 64: 2677-86. doi: 10.1002/art.34473
20	Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon D, Homburger H. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. <i>Archives of Pathology & Laboratory Medicine</i> . 2000; 124: 71-81.	Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon D, Homburger H. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. <i>Archives of Pathology & Laboratory Medicine</i> . 2000; 124: 71-81.
21	Amigues J, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. <i>The Journal of Rheumatology</i> . 1996;23(12):2055-2062.	Amigues J, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. <i>The Journal of Rheumatology</i> . 1996;23(12):2055-2062.
22	Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich A, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. <i>Arthritis Care & Research</i> . 2012; 64:475-487. doi: 10.1002/acr.21591	Shiboski S, Shiboski C, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich A, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. <i>Arthritis Care & Research</i> . 2012; 64:475-487. doi: 10.1002/acr.21591
23	Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2013;72(3): 60. doi: 10.1093/rheumatology/keu530	Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2013;72(3): 60. doi: 10.1093/rheumatology/keu530
24	Nihtyanova S, Denton C. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> . 2010; 6:112-116. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238	Nihtyanova S, Denton C. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> . 2010; 6:112-116. doi: 10.1038/nrrheum.2009.238

25	Hengstman G, van Engelen B, Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> . 2004; 16: 692-699.	Hengstman G, van Engelen B, Venrooij W. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> . 2004; 16: 692-699.
26	Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, Birnbaum N, Burmester G, Bykerk V, Cohen M, Combe B, Costenbader K, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga T, Kavanaugh A, Kay J, Kvien T, Laing T, Mease P, Ménard H, Moreland L, Naden R, Pincus T, Smolen J, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak P, Upchurch K, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2010; 62: 2569–81. doi: 10.1002/art.27584.	Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, Birnbaum N, Burmester G, Bykerk V, Cohen M, Combe B, Costenbader K, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga T, Kavanaugh A, Kay J, Kvien T, Laing T, Mease P, Ménard H, Moreland L, Naden R, Pincus T, Smolen J, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak P, Upchurch K, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2010; 62: 2569–81. doi: 10.1002/art.27584.
27	Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. <i>Autoimmune Diseases</i> . 2011; 2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038.	Taylor P, Gartemann J, Hsieh J, Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. <i>Autoimmune Diseases</i> . 2011; 2011:815038. doi: 10.4061/2011/815038.
28	Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, Derksen R, DE Groot P, Koike T, Meroni P, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos P, Krilis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2006; 4: 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x	Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, Derksen R, DE Groot P, Koike T, Meroni P, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos P, Krilis S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2006; 4: 295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
29	Lakos G, Favaloro E, Harris E, Meroni P, Tincani A, Wong R, Pierangeli S. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2012 Jan;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349.	Lakos G, Favaloro E, Harris E, Meroni P, Tincani A, Wong R, Pierangeli S. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2012 Jan;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349.
30	Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert J, Gross W, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel P, Raspe H, Scott D, Witter J, Yazici H, Luqmani R. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against	Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert J, Gross W, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel P, Raspe H, Scott D, Witter J, Yazici H, Luqmani R. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against

	Rheumatism systemic vasculitis task force. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2008; 67:1004-1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936	Rheumatism systemic vasculitis task force. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> . 2008; 67:1004-1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936
31	Sox H, Liang M. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1986; 104:515-523. doi: 10.7326/0003-4819-104-4-515	Sox H, Liang M. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 1986; 104:515-523. doi: 10.7326/0003-4819-104-4-515
32	Costenbader K, Chibnik L, Schur P. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> . 2007; 25: 746-749.	Costenbader K, Chibnik L, Schur P. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> . 2007; 25: 746-749.
33	Pepys M.B, Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. <i>Journal of Clinical Investigation</i> . 2003; 111: 1805-1812. doi: 10.1172/jci200318921c	Pepys M.B, Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. <i>Journal of Clinical Investigation</i> . 2003; 111: 1805-1812. doi: 10.1172/jci200318921c
34	Ridker P. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. <i>Circulation</i> . 2003; 108: 81-85. doi: 10.1161/01.cir.0000093381.57779.67	Ridker P. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. <i>Circulation</i> . 2003; 108: 81-85. doi: 10.1161/01.cir.0000093381.57779.67