

Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний и их применение в реальной клинической практике

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

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Елена Николаевна Александрова
irramnlab@rambler.ru

Contact: Elena Nikolaevna Aleksandrova
irramnlab@rambler.ru

Поступила 01.07.13

Проанализировано применение современных стандартов лабораторной диагностики ревматических заболеваний (РЗ) в клинической практике по данным лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН за 2012 г. Всего обследовано 19 900 больных РЗ, произведено 90 364 анализа (в среднем по 4,5 теста на 1 пациента); 63,6% (57 338) анализов составило определение аутоантител; 12,9% (11 661) – белков острой фазы воспаления; 25,5% (21 365) – других биомаркеров. На антиядерные антитела выполнено 27 026 (30%) анализов, на ревматоидный фактор – 7027 (7,8%), на антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 8194 (9,1%), на антифосфолипидные антитела – 8353 (9,2%), на антинейтрофильные цитоплазматические антитела – 2550 (2,8%). Измерение уровня С-реактивного белка составило 12,0% (10 845) анализов; IgG, IgG4, IgM, IgA – 7,9% (7178); комплемента – 5,5% (4978); криоглобулинов – 2,9% (2578); субпопуляций лимфоцитов – 1,1% (950); антистрептолизина-О – 1,3% (1156). Показано, что среди лабораторных биомаркеров РЗ наибольшее клиническое значение имеют аутоантитела и острофазовые показатели. В реальной клинической практике диагностическая чувствительность и специфичность, отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов лабораторных тестов могут отличаться от таковых при изучении специально отобранных групп пациентов и здоровых лиц. В связи с этим назначение и оценка результатов лабораторных исследований должны проводиться в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных.

Ключевые слова: ревматические заболевания, стандарты лабораторной иммунодиагностики, биомаркеры, применение в реальной клинической практике.

THE CURRENT STANDARDS FOR LABORATORY DIAGNOSIS OF RHEUMATIC DISEASES AND THEIR USE IN REAL CLINICAL PRACTICE E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov

The use of the current standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases (RD) in clinical practice was analyzed on the basis of the data obtained at the Laboratory for the Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, in 2012. A total of 19,900 patients with RD were examined; 90,364 tests (mean 4.5 tests per patient), 57,338 (63.6%) autoantibody tests, 11,661 (12.9%) acute-phase inflammatory protein tests, and 21,365 (25.5%) tests for other biomarkers were carried out. There were also 27,026 (30%) tests for antinuclear antibodies; 7,027 (7.8%) for rheumatoid arthritis, 8,194 (9.1%) for cyclic citrullinated peptide antibodies, 8,353 (9.2%) for antiphospholipid antibodies, and 2,550 (2.8%) tests for antineutrophil cytoplasmic antibodies. C-reactive protein was measured in 10,845 (12.0%) tests; IgG, IgG4, IgM, and IgA in 7,178 (7.9%); complement in 4,978 (5.5%); cryoglobulins in 2,578 (2.9%); lymphocyte subpopulations in 950 (1.1%); and antistreptolysin O in 1,156 (1.3%). Autoantibodies and acute-phase indicators were shown to be of the greatest clinical value among the laboratory biomarkers of RD. In real clinical practice, the diagnostic sensitivity and specificity of and positive and negative likelihood ratios for laboratory tests can differ from those when examining specially selected groups of patients and healthy individuals. In this connection, the use of laboratory tests and the assessment of their results require strict compliance with presumptive diagnosis and the data of a thorough clinical examination of patients.

Key words: rheumatic diseases, standards for laboratory immunodiagnosis, biomarkers, use in real clinical practice.

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 дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа [1, 2]. Наиболее яркими примерами РЗ являются ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), антифосфолипидный синдром (АФС), системные васку-

литы (СВ), идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит – ДМ, полимиозит – ПМ).

Основная цель лабораторной диагностики РЗ – получение и предоставление для клинического использования объективной информации о составе биологических материалов на основе обнаружения и/или измерения в них определенных аналитов, отражающих наличие и характер иммунопатологических изменений у обследуемого пациента, что является важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности

проводимой терапии [3–5]. Клинические лабораторные исследования составляют 83,3% от общего количества объективных диагностических технологий. По данным Центра контроля заболеваний США, лабораторная информация используется при принятии до 70% медицинских решений практически во всех клинических дисциплинах [5].

Стандартизация лабораторных иммунологических методов в ревматологии представлена рекомендациями по оптимальной организации лабораторного обеспечения диагностики и лечения РЗ при максимальном соблюдении интересов пациентов и формированию условий для наиболее точного выполнения лабораторных исследований с учетом требований метрологии [3–5]. В ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН ведется планомерная работа по внедрению международных (ГОСТ Р ИСО 15189–2009 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетенции», ГОСТ Р 52905–2007 (ИСО 15190–2003) «Лаборатории медицинские. Требования безопасности») и отечественных (ГОСТ Р 53022.1-4, ГОСТ Р 53079.1-4, ГОСТ Р 53133.1-4) стандартов, формулирующих общие принципы организации деятельности клинико-диагностических лабораторий. С учетом рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР), Американской коллегии ревматологов (ACR), Европейской антиревматической лиги (EULAR) разрабатываются национальные стандарты лабораторной иммунодиагностики РЗ [3, 4, 6–16].

Современная лабораторная диагностика РЗ включает определение широкого спектра молекулярных и клеточных биомаркеров (аутоантител, белков острой фазы воспаления, цитокинов, маркеров активации эндотелия, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, криоглобулинов, компонентов системы комплемента, субпопуляций лимфоцитов, генетических маркеров, показателей метаболизма костной и хрящевой ткани, маркеров апоптоза и др.) в крови, моче, синовиальной жидкости, биоптатах синовиальной ткани, почек и других биоматериалах [2, 17]. Для измерения биомаркеров наряду с «классическими», униплексными методами иммунодиагностики (реакции преципитации и агглютинации, иммуноферментный анализ – ИФА, непрямая реакция иммунофлюоресценции – НРИФ, иммуноблот – ИБ, двойная иммунодиффузия – ДИД, контриммуноэлектрофорез – КИЭФ, нефелометрия, хемилюминесценция, радиоиммуноанализ – РИА – и др.) применяются проточная цитофлюориметрия, полимеразная цепная реакция (ПЦР), а также мультиплексные технологии на основе микрочипов.

Центральное место в лабораторной диагностике РЗ занимают тесты, связанные с обнаружением аутоантител в сыворотке крови. Основными серологическими маркерами РЗ являются:

- антиядерные антитела (АНА),
- ревматоидный фактор (РФ),
- антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ),
- антифосфолипидные антитела (АФЛ),
- антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

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 предиктора-

ми развития аутоиммунных РЗ у бессимптомных пациентов [3, 4, 6, 9–12, 18–21]. Следует подчеркнуть, что аутоантитела, специфичные только для одного РЗ, встречаются очень редко. Аутоиммунные РЗ характеризуются одновременным присутствием нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемым профилем аутоантител, оценка которого существенно увеличивает диагностическую ценность определения данных биомаркеров [16]. Составлен перечень первичных (скрининговых), вторичных (подтверждающих) и дополнительных серологических тестов для диагностики аутоиммунных РЗ [4, 6, 16]. Стандартные методы определения и клиническое значение аутоантител при РЗ представлены в табл. 1. Для оценки клинической информативности анализа аутоантител производится расчет диагностической чувствительности и специфичности (ДЧ и ДС), предсказательной ценности положительных и отрицательных результатов, отношения правдоподобия положительных и отрицательных результатов (ОППР и ОПОР) теста. Наиболее полезными для диагностики РЗ служат 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 [3, 4].

Наряду с аутоантителами важными маркерами РЗ служат острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка – СРБ), позволяющие оценить воспалительную активность заболевания, характер прогрессирования и прогноз исходов хронического воспалительного процесса, эффективность терапии [17, 36, 37] (табл. 2).

Другие лабораторные биомаркеры имеют меньшее клиническое значение для диагностики РЗ по сравнению с аутоантителами и показателями воспаления, однако могут быть полезными для мониторинга активности патологического процесса и ответа на проводимое лечение [17].

Нами проанализирован собственный опыт применения современных стандартов лабораторной диагностики РЗ в реальной клинической практике по данным лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН за 2012 г. Всего было обследовано 19 895 больных, из них 13 863 (70%) амбулаторно и 6032 (30%) стационарно. Среди стационарных больных больше всего было пациентов с РА – 31%, СКВ – 15%, ССД – 10%, анкилозирующим спондилитом (АС) – 9,6% и остеоартрозом (ОА) – 7% (табл. 3). Выполнено 90 364 иммунологических исследования (в среднем по 4,5 анализа на одного пациента). Из них 63,6% (57 338) анализов, т. е. основную долю исследований, представляли серологические тесты, связанные с определением аутоантител, 12,9% (11 661) – белков острой фазы воспаления (СРБ), 25,5% (21 365) – других биомаркеров: иммуноглобулинов, криоглобулинов, компонентов комплемента, субпопуляций лимфоцитов, гормонов, антистрептолизина-О (АСЛ-О), квантифероновый тест.

Анализ перечня и количества исследований аутоантител за 2012 г. выявил преобладание АНА – 30% (табл. 4). Количество тестов на АЦЦП, РФ и АФЛ составляло 8–9%, на АНЦА – 2,8%, на другие аутоантитела – 4,6%. Клиническая информативность определения аутоантител по результатам 2012 г. была сопоставлена с опубликованными данными систематических обзоров литературы, метаанализов и описательных исследований (табл. 5).

Таблица 1 Методы определения и клиническое значение аутоантител при РЗ

Аутоантитела	Методы определения	Клиническое значение
Антиядерный фактор (АНО) [4, 6, 9, 16, 22]	«Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является НРИФ с использованием в качестве субстрата кристатных срезов мышинной или крысиной печени (почек) либо клеток линии НЕР-2. При определении с помощью НРИФ АНА обозначаются как АНФ. При положительных результатах определения АНФ рекомендуются подтверждающие тесты (ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ и др.) на специфические АНА к отдельным ядерным и цитоплазматическим антигенам: двуспиральной (дс) ДНК, Sm, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, RNP, Jo-1	Основной скрининговый лабораторный тест для диагностики аутоиммунных РЗ. Тестирование АНФ очень полезно для диагностики СКВ (диагностический критерий) и ССД, полезно для диагностики СШ и ПМ/ДМ, очень полезно для оценки прогноза и мониторинга течения ювенильного хронического артрита и феномена Рейно. Положительный АНФ – обязательный диагностический критерий лекарственной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), аутоиммунного гепатита. Не имеет диагностического и прогностического значения при РА, рассеянном склерозе, заболеваниях щитовидной железы, инфекциях, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и фибромиалгии. Рекомендуемая частота определения составляет 1 раз в 6 мес – 1 год
Антитела (а) к дсДНК [4, 9, 10, 12, 16, 18]	Первичным скрининговым тестом для определения дсДНК является метод ИФА, подтверждающими тестами – НРИФ с использованием в качестве субстрата <i>Citridia luciliae</i> и РИА (тест Faig)	Тестирование дсДНК очень полезно для диагностики СКВ у пациентов с положительными результатами определения АНФ. Наличие дсДНК является обязательным диагностическим критерием СКВ. Определение дсДНК при СКВ полезно для оценки активности патологического процесса и поражения почек. Положительные результаты обнаружения дсДНК позволяют прогнозировать обострения СКВ. При других РЗ тестирование антител к дсДНК не полезно, так как они выявляются очень редко (≤5% случаев) и в низких титрах. Рекомендуемая частота определения составляет 1 раз в 1–3 мес при высокой и 1 раз в 3–6 мес при низкой активности СКВ
Антитела к Sm [4, 16, 23]	ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ	Положительные результаты определения аSm являются специфичным серологическим маркером и диагностическим критерием СКВ; не имеют пользы для оценки активности и характеристики субтипов заболевания. Рекомендуется однократное определение
Антитела к SS-A/Ro [4, 12, 16, 23]	То же	Положительные результаты обнаружения аSS-A/Ro являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ. При беременности исследование сыровоточного уровня аSS-A/Ro-52 кДа полезно для прогнозирования риска развития полной поперечной блокады сердца у плода, аSS-A/Ro – для прогнозирования риска развития неонатального волчаночноподобного синдрома у новорожденных. У больных СКВ наличие аSS-A/Ro ассоциируется с фотосенсибилизацией, поражением кожи, СШ, гипертруфией РФ. Рекомендуемая частота определения составляет 1 раз в 3 мес
Антитела к SS-B/La [4, 12, 16, 23]	« «	Положительные результаты определения аSS-B/La являются диагностическими критериями первичного и вторичного СШ. При беременности повышение сыровоточного уровня аSS-B/La служит прогностическим маркером развития полной поперечной блокады сердца у плода. При СШ обнаружение аSS-B/La ассоциируется с выраженной лимфоидной инфильтрацией сплюнх желез и развитием экстраглаукулярных проявлений (пурпура, васкулит, лимфаденопатия). При СКВ гиперпродукция аSS-B/La ассоциируется с низкой частотой поражения почек. Рекомендуемая частота определения составляет 1 раз в 3 мес
Антитела к U1-RNP [4, 12, 16, 23]	« «	Выявление аU1RNP в высоких титрах полезно для диагностики СЗСТ; менее полезно для диагностики СКВ; полезно для прогнозирования неблагоприятного течения СКВ с развитием синдрома Рейно и тяжелого поражения внутренних органов. Рекомендуемая частота определения составляет 1 раз в 3 мес
Склеродермические антитела [4, 11, 16]: антицентромерные антитела (АЦА) антитела к Scl-70	НРИФ ИФА, ИБ, ДИД, КИЭФ	Определение АЦА очень полезно для диагностики ССД, особенно CREST-синдрома; полезно для прогнозирования лимитированного поражения кожи и низкой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза Определение аScl-70 очень полезно для диагностики ССД; полезно для прогнозирования диффузного поражения кожи, высокой вероятности развития рентгенологических признаков легочного фиброза и нарушения функциональных легочных проб. Рекомендуется однократное определение АЦА и аScl-70
Антиядерные антитела к РМ-ScI, U3-RNP, РНК-полимеразе-I, II, III	ДИД, ИФА, ИБ	Ограниченное значение для диагностики и прогнозирования течения ССД
Миозит-специфические антитела [4, 16, 24]: антитела к Jo-1	ДИД, ИФА, ИБ	Диагностика ПМ/ДМ с антисинтезным синдромом (острое начало миозита, интерстициальное поражение легких, лихорадка, артрит, феномен Рейно и изменение кожи кистей по типу «рука механика»)
антитела к SRP	ДИД, ИБ	Диагностика ПМ, ассоциирующегося с острым началом заболевания, тяжелым течением миозита, кардиомиопатией и плохим ответом на глюкокортикоидную терапию
антитела к Mi-2	« «	Диагностика классического стероидчувствительного ДМ с благоприятным прогнозом и редким развитием опухолевого миозита
антитела к РМ-ScI	« «	Диагностика субтипа диффузных болезней соединительной ткани, включающего признаки ССД, ПМ и поражение почек
антитела к KJ	« «	Диагностика миозита с феноменом Рейно и интерстициальным поражением легких. Рекомендуется однократное определение

Продолжение табл. 1

Аутоантитела	Методы определения	Клиническое значение
IgM РФ [4, 16, 19, 25–28]	<p>Реакция агглютинации сенсibilизированных IgG частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалер-Розе), иммунофелометрия, ИФА. В качестве скринингового теста может использоваться иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках. Рекомендуются количественные методы измерения IgM РФ в международных единицах (МЕ/мл) в сыворотке крови (иммунофелометрия, ИФА). Положительные результаты определения IgM РФ количественным методом, даже в высоких титрах, всегда должны рассматриваться как низкоположительные</p>	<p>Положительные результаты обнаружения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА. 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. Определение IgM РФ в высоких титрах полезно для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА. У серонегативных по IgM РФ пациентов на ранней стадии РА рекомендуемая кратность определения данного показателя составляет 1 раз в 3–6 мес, на развернутой стадии – 1 раз в год, на поздней стадии – повторный анализ IgM РФ проводить нецелесообразно. У низко/высокоположительных по IgM РФ больных кратность его определения должна составлять на ранней стадии 1 раз в 3 мес, на развернутой стадии – 1 раз в 3–6 мес, на поздней стадии – 1 раз в год</p>
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [4, 16, 19, 25, 26, 29]	<p>ИФА с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов второго и третьего поколения; электрохемилюминесцентный анализ. В качестве скринингового теста может применяться иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках</p>	<p>Антитела к цитруллинированным белкам</p>
Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) [4, 16, 25, 29, 30]	<p>ИФА. В качестве скринингового теста применяется полуколичественный иммунохроматографический экспресс-метод на сухих тест-полосках</p>	<p>Положительные результаты обнаружения АЦЦП в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА. АЦЦП – более высокоспецифичный диагностический маркер РА, чем IgM РФ. Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного по IgM РФ РА, дифференциальной диагностики РА с другими РЗ. Серопозитивность по АЦЦП является прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА. Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови служит предиктором развития РА у здоровых лиц; относительный риск (ОР) 15,9 – и у пациентов с ранним недифференцированным артритом (ОР = 25–37,8). На поздней стадии РА исследование АЦЦП нецелесообразно. У серонегативных по АЦЦП пациентов рекомендуемая кратность его определения на ранней стадии РА составляет 1 раз в 6 мес, на развернутой стадии – однократно. У низкоположительных по АЦЦП больных их исследование на ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3–6 мес, на развернутой стадии – 1 раз в год. При высоком уровне АЦЦП на ранней и развернутой стадиях болезни рекомендуется его однократный анализ. Положительные результаты определения АМЦВ в сыворотке крови служат дополнительным диагностическим маркером РА у больных, серонегативных по IgM РФ и АЦЦП. АМЦВ обладают более высокой или сходной ДЧ, но меньшей ДС для диагностики РА по сравнению с АЦЦП. АМЦВ являются полезным маркером для прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов у больных РА (ОР = 7,3). Повышение уровня АМЦВ в большей степени ассоциируется с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности РА, чем АЦЦП. 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 мес, на развернутой стадии – однократно. У низко/высокоположительных по АМЦВ больных исследование АМЦВ на ранней стадии РА следует проводить 1 раз в 3–6 мес, на развернутой стадии – 1 раз в 6 мес – 1 год</p>
IgG/IgM антитела к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM антитела к β ₂ -гликопротеину I (аβ ₂ -ГП I), волчаночный антикоагулянт (ВА) [4, 13, 16, 20, 31, 32]	<p>IgG/IgM аКЛ должны определяться в сыворотке* в концентрации, превышающей 99-й перцентиль у здоровых доноров, с помощью стандартного ИФА, позволяющего выявлять β₂-ГП I-зависимые аКЛ. IgG/IgM аβ₂-ГП I должны определяться в сыворотке* с помощью стандартного ИФА в концентрации, превышающей 99-й перцентиль у здоровых доноров. ВА должен определяться в плазме* в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах (* – в двух и более исследованиях с интервалом ≥12 нед)</p>	<p>Положительные результаты обнаружения ВА, IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM аβ₂-ГП I являются классификационными критериями АФС. IgG/IgM аКЛ имеют умеренную чувствительность, но низкую специфичность для диагностики АФС. ВА и IgG/IgM аβ₂-ГП I являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС по сравнению с IgG/IgM аКЛ. Для прогнозирования риска развития тромботических осложнений и повторного невынашивания беременности наиболее полезны тестирование ВА, IgG аКЛ и IgG аβ₂-ГП I. Рекомендуемая кратность определения составляет 1 раз в 3–6 мес</p>
Цитоплазматические (ц) АНЦА/антитела к протеиназе 3 (аПРЗ), перинуклеарные (п) АНЦА/антитела к миелопероксидазе (аМПО) [4, 16, 21, 33–35]	<p>Основным скрининговым тестом для определения цАНЦА и пАНЦА является НРИФ с использованием фиксированных этанолом нейтрофилов. При положительных результатах определения цАНЦА и пАНЦА в НРИФ рекомендуется проводить подтверждающее исследование сывороток на антитела к ПРЗ и МПО соответственно методом ИФА</p>	<p>Антинейтрофильные цитоплазматические антитела</p>

Таблица 2 Методы определения и клиническое значение маркеров воспаления при РЗ

Маркеры воспаления	Общая характеристика	Методы определения	Клиническое значение
СОЭ [4, 16, 17, 19, 38–40]	Высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и другие факторы	Рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену как наиболее чувствительный при повышении СОЭ	Увеличение СОЭ служит лабораторным классификационным критерием РА. Повышение СОЭ > 50 мм/ч является классификационным критерием гигантоклеточного артериита. Повышение СОЭ > 35 мм/ч является диагностическим признаком ревматической полимиалгии. Определение СОЭ может быть полезным для оценки активности воспаления при гигантоклеточном артериите, ревматической полимиалгии (используется при подсчете индекса SDAI PMR) и РА (используется при подсчете индекса DAS). Рекомендуемая кратность определения СОЭ составляет 1 раз в 1–3 мес
СРБ [4, 16, 17, 19, 28, 37, 41–44]	Классический острофазовый белок плазмы крови. Наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения	В зависимости от цели исследования определение концентрации СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Классические методы количественного анализа СРБ в сыворотке крови, включая радиальную иммунодиффузию, иммуно-турбидиметрию и иммунонефелометрию, предназначены для выявления повышенного уровня СРБ при остром воспалении и тканевом повреждении в пределах диапазона концентраций 5–500 мг/л. Высокочувствительный анализ СРБ (вЧСРБ), основанный на усилении аналитической чувствительности иммунохимических методов в 10 раз и более с помощью специальных реагентов, позволяет измерять концентрации СРБ ниже 5 мг/л и используется для оценки базального уровня вЧСРБ и связанного с ним сердечнососудистого риска	Определение СРБ является полезным тестом для оценки активности патологического процесса у больных РЗ (в том числе при подсчете индексов активности DAS28-СРБ и SDAI); мониторингирования и контроля эффективности терапии интеркуррентных инфекций при СКВ, ССД, ДМ и других РЗ с незначительным повышением или нормальным уровнем СРБ; дифференциальной диагностики ряда РЗ (СКВ и РА). СРБ – лабораторный классификационный критерий РА. Увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА. Базальный уровень вЧСРБ используется для стратификации больных РЗ по степени сердечнососудистого риска. Рекомендуемая кратность определения составляет 1 раз в 1–3 мес

Определение АНФ Нер-2 методом НРИФ является одним из основных скрининговых лабораторных тестов в ревматологии. При СКВ, ССД и СШ полученные нами значения ДЧ АНФ Нер-2 были выше, а ДС – ниже, чем у других авторов. Поскольку АНФ Нер-2 обладает высокой ДЧ и низкой ДС, отрицательные результаты его определения имеют полезное значение для исключения диагноза аутоиммунного заболевания у обследованных лиц, что подтверждается рангами ОПОР данного теста. Анти-

тела к дсДНК – наиболее важный серологический маркер СКВ. За исключением нескольких меньшей ДС наши параметры клинической информативности антител к дсДНК, в том числе ОППР и ОПОР, не отличались от данных литературы. Антитела к Sm при СКВ характеризовались высокой ДЧ и более низкими показателями ДС и ОППР по сравнению с результатами других авторов, однако в целом этот тест оставался полезным для диагностики СКВ. При сопоставлении с данными литературы

Таблица 3 Распределение стационарных больных (n=6032) по диагнозам

Диагноз	n	%
РА	1865	31,0
Ювенильный артрит (ЮА)	193	3,2
АС	584	9,6
Псориатический артрит (ПсА)	124	2,1
Реактивные артриты (РеА)	22	0,4
ОА	416	6,9
Подагра	111	1,8
СКВ	897	14,9
СШ	47	0,6
ССД	589	9,8
Синдром Рейно	4	0,1
OVERLAP-синдром	32	0,5
СВ	7	0,1
Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит	2	0,1
Остеопороз	5	0,1
Другие заболевания	1134	18,8

Таблица 4 Количество анализов аутоантител за 2012 г.

Показатель	n	%
АНА	27 026	30,0
АНФ (HEp-2) (НРИФ)	7772	8,6
АНФ (срезы печени крыс)	1022	1,1
АНА (скрининг, ИФА)	1274	1,4
Антитела к дсДНК	5792	6,4
Антитела к Sm	1328	1,5
Антитела к Ro/SS-A	2579	2,9
Антитела к La/SS-B	2399	2,7
Антитела к U1RNP	1253	1,4
АЦА	2165	2,4
Антитела к Scl-70	1195	1,3
Антитела к Jo-1	247	0,3
РФ класса IgM	7027	7,8
АЦЦП	8194	9,1
АМЦВ	52	0,06
АНЦА	2550	2,8
АНЦА-скрининг	610	0,7
цАНЦА/аПРЗ	1047	1,1
пАНЦА/аМПО	893	1,0
АФЛ	8353	9,2
аКЛ классов IgG/IgM	4300	4,7
аβ ₂ -ГПИ классов IgG/IgM	3030	3,4
ВА	1023	1,1
Другие аутоантитела	4136	4,6
Антитела к C1q	20	0,02
Прямая проба Кумбса	214	0,2
Антитела к гладкой мускулатуре (ASMA)	786	0,9
Антитела к микросомам печени и почек (LKM1)	323	0,4
Антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP)	48	0,05
Антимитохондриальные антитела (AMA-M2)	430	0,5
Печеночный иммуноблот (антитела к LKM1, LC-1, SLA/LP, M2, F-актину, миозину, десмину, sp100, gp210)	40	0,04
Антитела к париетальным клеткам желудка	29	0,03
Антитела к глиадину	26	0,03
Антитела к гломерулярной базальной мембране (GBM)	29	0,03
Антикардиальные антитела	720	0,8
Антитела к тиреоглобулину	754	0,8
Антитела к тиреопероксидазе	717	0,8

антитела к SS-A/Ro обладали более высокой ДЧ, но меньшей ДС и ОППР, а антитела к SS-B/La – более низкой ДЧ и ОППР и сходной ДС, при этом оба теста сохраняли полезное значение в отношении диагностики СШ. Вместе с тем, по нашим данным, из-за низкой ДЧ и ОППР антитела к SS-A/Ro и SS-B/La, а также антитела к U1RNP не имели диагностического значения при СКВ. Клиническая информативность определения АЦА и антител к Scl-70 у больных ССД полностью соответствовала данным литературы.

Наибольшее значение в лабораторной диагностике РА имеют серологические тесты, связанные с определением IgM РФ и АЦБ. Положительные результаты тестирования IgM РФ и АЦЦП в сыворотках больных входят в число новых классификационных критериев диагностики РА ACR/ EULAR 2010 г. [19]. Мы получили сходные с данны-

ми литературы результаты изучения ДЧ, ДС и ОПОР IgM РФ и АЦЦП у больных РА, но более низкие значения ОППР этих маркеров, при этом ДС и ОППР АЦЦП превышали таковые показатели у IgM РФ. АМЦВ имели более высокую ДЧ и меньшие уровни ДС и ОППР по сравнению с АЦЦП и данными литературы, однако операционные характеристики позволяли классифицировать тест как полезный дополнительный маркер для диагностики РА.

АФЛ являются серологическим маркером АФС и фактором риска развития тромботических осложнений и акушерской патологии при данном заболевании. Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы, согласно которым IgG/IgM аКЛ имеют умеренную ДЧ и низкую ДС при АФС, в то время как ВА и IgG/IgM аβ₂-ГП I являются более специфичными, но менее чувствительными диагностическими маркерами АФС.

Таблица 5 Клиническая информативность определения аутоантител при РЗ

Показатель	Собственные результаты	Данные литературы	Показатель	Собственные результаты	Данные литературы
	АНА		ОППР	6,0	10–83
	<i>АНФ Нер-2</i>		ОПОР	0,8	0,6–1,5
	СКВ [9]			IgM РФ	
ДЧ, %	94,5	93		РА [25, 26]	
ДС, %	40	49–78	ДЧ, %	67	50–90
ОППР	1,60	2,20	ДС, %	79	80–93
ОПОР	0,30	0,11	ОППР	3,2	4,86
	ССД [9]		ОПОР	0,4	0,38
ДЧ, %	96	85		АЦБ	
ДС, %	40	44–75		<i>АЦЦП</i>	
ОППР	1,6	1,86		РА [25, 26, 29]	
ОПОР	0,1	0,27	ДЧ, %	71	49–91
	СШ [9]		ДС, %	87	73–99
ДЧ, %	96	48	ОППР	5,5	12,46–17,3
ДС, %	40	44–91	ОПОР	0,3	0,36–0,2
ОППР	1,6	0,99		<i>АМЦВ</i>	
ОПОР	0,1	1,01		РА [25, 29, 30]	
	<i>Антитела к дсДНК</i>		ДЧ, %	83	77
	СКВ [10]		ДС, %	81	89
ДЧ, %	61	57	ОППР	4,4	7,24
ДС, %	82	97	ОПОР	0,2	0,28
ОППР	43,0	44,6		Антифосфолипидные антитела (АФЛ)	
ОПОР	0,47	0,49		<i>аКЛ</i>	
	<i>Антитела к Sm</i>			АФС	
	СКВ [23]		ДЧ, %	IgG аКЛ [13, 20, 31, 32]	
ДЧ, %	46	8–20	ДС, %	68	45–68
ДС, %	90	99	ОППР	76	71–75
ОППР	4,6	14,0	ОППР	2,16	2,1
ОПОР	0,6	0,87	ОПОР	0,54	0,59
	<i>Антитела к SS-A/Ro</i>			IgM аКЛ [13, 20, 31, 32]	
	СШ [23]		ДЧ, %	37	35–69
ДЧ, %	87	69	ДС, %	87	72–81
ДС, %	79	97	ОППР	2,89	2,26
ОППР	4,1	26,0	ОПОР	0,73	0,62
ОПОР	0,2	0,3		<i>аβz-ГП I</i>	
	СКВ [23]			АФС	
ДЧ, %	22	30	ДЧ, %	IgG аβz-ГП I [13, 20, 31, 32]	
ДС, %	79	98	ДС, %	53	23–60
ОППР	1,05	12,0	ОППР	90	83–91
ОПОР	0,9	0,7	ОППР	5,05	3,23
	<i>Антитела к SS-B/La</i>		ОПОР	0,53	0,67
	СШ [23]			IgM аβz-ГП I [13, 20, 31, 32]	
ДЧ, %	28	71	ДЧ, %	13	23–32
ДС, %	94	93	ДС, %	94	87
ОППР	4,6	10,0	ОППР	2,0	2,15
ОПОР	0,7	0,3	ОПОР	0,93	0,83
	СКВ [23]			<i>ВА</i>	
ДЧ, %	8	24		АФС [13, 20, 31, 32]	
ДС, %	94	99	ДЧ, %	55	29–59
ОППР	1,3	20,0	ДС, %	88	81–86
ОПОР	0,9	0,8	ОППР	4,58	2,75
	<i>Антитела к U1RNP</i>		ОПОР	0,51	0,67
	СКВ [23]			АНЦА	
ДЧ, %	10	25–47		<i>цАНЦА/аПРЗ</i>	
ДС, %	80	Н.д.		ГПА [21, 33–35]	
ОППР	0,7	Н.д.	ДЧ, %	95	63–91
ОПОР	1,0	Н.д.	ДС, %	95	95–99
	<i>Склеродермические антитела</i>		ОППР	19	26,7
	АЦА [11]		ОПОР	0,05	0,24
ДЧ, %	20	19–33		<i>пАНЦА/аМПО</i>	
ДС, %	91	90–100		МПА [21, 33–35]	
ОППР	2,0	2,3–377	ДЧ, %	47	50–75
ОПОР	0,8	0,7–0,8	ДС, %	86	80–98
	<i>Антитела к Scl-70</i>		ОППР	3,36	5,73
ДЧ, %	21	20–40	ОПОР	0,61	0,41
ДС, %	96,5	90–100			

Примечание. Н.д. – нет данных.

АНЦА служат серологическим маркером системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (АНЦА-ассоциированных СВ), к которым относятся гранулематоз с полиангиитом – ГПА (Вегенера), микроскопический полиангиит (МПА) и синдром Черджа–Строс. Данные о высокой клинической информативности цитоплазматических (ц)АНЦА/антител к протеиназе 3 (аПР3) для диагностики ГПА и менее полезном значении пАНЦА/аМПО для диагностики МПА полностью согласуются с результатами других исследований.

Таким образом, в реальной практике клиническая информативность аутоантител в ряде случаев не совпадает с данными литературы, на основании которых разрабатываются рекомендации по иммунодиагностике РЗ. Это может быть связано с различиями в методах определения и уровнях позитивности аутоантител, отсутствием международных и отечественных референтных материалов (аттестованных стандартных образцов), а также с особенностями подбора групп пациентов, включенных в исследование.

Среди острофазовых белков исследования на СРБ составили 12% (10 845 анализов), сывороточный амилоидный белок А (SAA) – 0,1% (91 анализ), прокальцитонин – 0,8% (725 анализов). СРБ, синтез которого происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов, является более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ (см. табл. 4). Некоторые авторы считают, что изменения сывороточного уровня СРБ развиваются быстрее, а их диапазон значительно превышает таковой у СОЭ [36]. Основными причинами несовпадения результатов определения СОЭ и СРБ у больных РЗ могут являться инфекции, почечная недостаточность и низкий уровень альбумина в крови [36]. В ряде случаев SAA может служить более чувствительным показателем воспалительной активности, чем СРБ, о чем свидетельствует увеличение сывороточной концентрации SAA у 40% больных РА с нормальными значениями СРБ [45]. Повышенный уровень SAA в крови позволяет прогнозировать развитие вторичного амилоидоза у больных РА и снижение выживаемости данной группы пациентов [46]. Протокальцитонин в концентрации >2 нг/мл – полезный серологический маркер для диагностики сепсиса и бактериальной инфекции, дифференциальной диагностики сепсиса с обострением аутоиммунных РЗ [47].

Среди других иммунологических показателей больше всего было выполнено анализов на иммуноглобулины

(7,9%; 7178 тестов), компоненты комплемента (5,5%; 4978), криоглобулины (2,9%; 2578), реже – АСЛ-О (1,3%; 1156), фенотипический анализ лимфоцитов крови (1,1%; 950) и квантифероновый тест (0,3%; 315). Определены основные показания для исследования этих иммунологических маркеров:

- IgG, IgM, IgA, В-клетки – лабораторный мониторинг анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, белимумаб);
- IgG₄ – диагностика IgG₄-ассоциированных заболеваний;
- криоглобулины – диагностика криоглобулинемического васкулита;
- С3, С4 – диагностика и прогнозирование течения СКВ, диагностика криоглобулинемического васкулита;
- АСЛ-О – диагностика предшествующей инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А, при острой ревматической лихорадке.

Заключение

- Стандарты лабораторной диагностики РЗ, основанные на принципах доказательной медицины, обеспечивают оптимальное использование лабораторных тестов для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности терапии в реальной клинической практике.
- Среди лабораторных биомаркеров РЗ наибольшее клиническое значение имеют аутоантитела и острофазовые показатели.
- Основными диагностическими лабораторными маркерами РЗ являются АНА, РФ, АЦБ, АФЛ и АНЦА.
- В реальной клинической практике операционные характеристики лабораторных тестов (диагностическая чувствительность и специфичность, отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов теста) могут отличаться от таковых при исследовании специально отобранных групп пациентов и здоровых лиц.
- В связи с тем что большинство иммунологических лабораторных тестов имеет недостаточную специфичность для диагностики РЗ, назначение и оценка результатов лабораторных исследований должны проводиться в строгом соответствии с предполагаемым диагнозом и данными тщательного клинического обследования больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3:1242–8.
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. *Arthr Rheum* 2002;47:429–33.
4. Александрова Е.Н., Новиков А.А. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;19–76.
5. Меньшиков В.В. Стандартизация в клинической лабораторной медицине. Организационные и метрологические аспекты. М., 2005.
6. 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. *Arthr Rheum* 2004;51:291–8.
7. Wiik A., Cervera R., Haass M. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391–6.
8. 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 NY Acad Sci* 2007;1109:138–44.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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: anti-centromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthr Rheum* 2003;49:399–412.
 12. 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.
 13. Lakos G., Favaloro E.J., Harris E.N. et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthr Rheum* 2012;64:1–10.
 14. Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V., 2007.
 15. Александрова Е.Н. Лабораторная диагностика. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;35–62.
 16. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. М., 2012.
 17. 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.
 18. Petri M., Orbai A.M., Alarcon G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012;64:2677–86.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Meroni P.L., Schur P.H. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420–2.
 23. 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.
 24. Hengstman 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.
 25. 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. *Autoimmun Dis* 2011;2011:815038.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Smolen J.S., Landewe 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Crowson C.S., Rahman M.U., Matteson E.L. 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;36:1606–10.
 38. Sox H.C., Liang M.H. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515–23.
 39. 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;33:1122–8.
 40. Bird H.A., Esselinck W., Dixon A.S. et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434–9.
 41. Ward M.M. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:884–95.
 42. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1477–85.
 43. 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.
 44. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12.
 45. Cunnane G., Grehan S., Geoghegan S. et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:58–63.
 46. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24–9.
 47. Scire C.A., Cavagna L., Perotti C. et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheum* 2006;24:123–8.