

Александрова Е.Н.<sup>1</sup>, Верижникова Ж.Г.<sup>2</sup>, Новиков А.А.<sup>1</sup>, Панафилина Т.А.<sup>2</sup>, Попкова Т.В.<sup>2</sup>, Лукина Г.В.<sup>1,2</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО ИММУННОГО АНАЛИЗА АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

*Перспективным направлением диагностики системных аутоиммунных заболеваний является мультиплексный иммунный анализ (МИА) аутоантител и других лабораторных биомаркеров с использованием микрочипов. Цель работы – изучить диагностическое и прогностическое значение МИА профилей антинуклеарных антител (АНА) при системной красной волчанке (СКВ).*

*Обследованы 94 больных СКВ, 70 больных другими ревматическими заболеваниями и 30 здоровых доноров. АНА (к двухспиральной ДНК – dsДНК, антигенам Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, нуклеосомам, рибосомальному белку Р – RibP и рибонуклеопротеину – РНП-70) в сыворотке крови определяли методом МИА на основе технологии xMAP.*

*При МИА антитела к dsДНК, Sm и RibP имеют высокую диагностическую специфичность (ДС) (95–99%) и отношение правдоподобия положительных результатов исследования (ОППР) (9,67–15,00), то есть являются наиболее «полезными» диагностическими тестами, а антитела к РНП-70, SS-A/Ro и нуклеосомам относятся к категории «полезных» тестов для диагностики СКВ (ДС 84–95%, ОППР > 2,0). Определение профилей из 3 и более антигенспецифических АНА с помощью МИА повышает ДС метода до 98–100%, а ОППР – до максимальных значений. Профили из 7 субпопуляций АНА (к dsДНК, Sm, RibP, SS-A/Ro, SS-B/La, нуклеосомам и РНП-70, с частотой соответственно 57,9; 71,9; 82,5; 61,4; 84,2; 50,9 и 84,2%) обнаружены при хроническом варианте течения СКВ. При остром течении заболевания одновременно выявляли 4 субпопуляции АНА (к dsДНК, Sm, SS-A/Ro и нуклеосомам, с частотой соответственно 77,3; 45,5; 40,9 и 72,7%); при подостром течении – 2 субпопуляции АНА (к dsДНК и нуклеосомам, с частотой соответственно 53,3 и 46,7%). Индекс активности заболевания SLEDAI-2K положительно коррелировал с концентрацией антител к dsДНК ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), нуклеосомам ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ), RibP ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и Sm ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) в крови. Не обнаружено достоверной взаимосвязи между продукцией разновидностей АНА и индексом органного повреждения. Поражение кожи и слизистых оболочек, почек, ЦНС наиболее часто ассоциировалось с обнаружением антител к dsДНК (53,2–64%), нуклеосомам (55,3–66%), SS-A/Ro (38–40,4%) и Sm (27,8–36,2%).*

*МИА профилей АНА является важным инструментом для реализации персонализированного подхода к диагностике, оценке активности, характера течения и клинко-иммунологических субтипов СКВ.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; антинуклеарные антитела; мультиплексный иммунный анализ; клиническое значение.

**Для цитирования:** Александрова Е.Н., Верижникова Ж.Г., Новиков А.А., Панафилина Т.А., Попкова Т.В., Лукина Г.В. Клиническое значение мультиплексного иммунного анализа антинуклеарных антител при системной красной волчанке. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (7): 434-438. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-434-438>

Aleksandrova E.N.<sup>1</sup>, Verizhnikova Zh.G.<sup>1</sup>, Novikov A.A.<sup>1</sup>, Panafidina T.A.<sup>2</sup>, Popkova T.V.<sup>2</sup>, Lukina G.V.<sup>1,2</sup>

### CLINICAL VALUE OF MULTIPLEX IMMUNE ASSAY OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

<sup>1</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, 111123, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

*A promising trend in the diagnosis of systemic autoimmune diseases is the multiplex immune assay (MIA) of autoantibodies and other laboratory biomarkers using microchips.*

*The aim of the work was to study the diagnostic and prognostic significance of MIA antinuclear antibody (ANA) profiles in systemic lupus erythematosus (SLE).*

*94 patients with SLE, 70 patients with other rheumatic diseases and 30 healthy donors were examined. ANA (antibodies to double-stranded - dsDNA, Sm, SS-A/Ro, SS-B/La antigens, nucleosomes, ribosomal protein P-RibP and ribonucleoprotein - RNP-70) were determined in the serum by MIA using the xMAP technology.*

*In MIA, antibodies to dsDNA, Sm and RibP have a high diagnostic specificity (Sp) (95.0-99.0%) and a likelihood ratio of positive results (LR+) (9.67-15.0), i.e. are the most "useful" diagnostic tests, and antibodies to RNP-70, SS-A/Ro and nucleosomes are classified as "useful" tests for the diagnosis of SLE (Sp: 84.0-95.0%, LR+ > 2.0). Determination of profiles from 3 or more antigen-specific ANA by MIA increases the Sp method to 98.0-100%, and the LR+ - to the maximum values. Profiles from 7 subpopulations of ANA (antibodies to dsDNA, Sm, RibP, SS-A/Ro, SS-B/La, nucleosomes and RNP-70, 57.9%, 71.9%, 82.5%, 61.4%, 84.2%, 50.9%, 84.2%) were found in the chronic variant of SLE. In the acute course of the disease, 4 subpopulations of ANA are simultaneously detected (antibodies to dsDNA, Sm, SS-A/Ro and nucleosomes, 77.3%, 45.5%, 40.9% and 72.7%); in subacute course there are 2 subpopulations of ANA (antibodies to dsDNA and nucleosomes, 53.3% and 46.7%). The activity index of SLEDAI-2K positively correlates with the concentration of antibodies to dsDNA ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.05$ ), nucleosomes ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.05$ ), RibP ( $r = 0.32$ ;  $p < 0.05$ ) and Sm ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ) in the blood. There was no reliable relationship between the*

*production of varieties of ANA and the index of organ damage. Mucocutaneous disorders, lupus-nephritis and neurolupus were most often associated with the detection of antibodies to dsDNA (53.2-64.0%), nucleosomes (55.3-66.0%), SS-A/Ro (38.0-40.4%) and Sm (27.8-36.2%).*

*MIA of ANA profiles is an important tool for implementing a personalized approach to diagnosis, evaluation of activity, course and clinical and immunologic subtypes of SLE.*

**Key words:** *systemic lupus erythematosus; antinuclear antibodies; multiplex immune assay; clinical significance.*

**For citation:** *Aleksandrova E.N., Verizhnikova Zh.G., Novikov A.A., Panafidina T.A., Popkova T.V., Lukina G.V. Clinical value of multiplex immune assay of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63(7): 434-438 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-434-438>*

**For correspondence:** *Aleksandrova E.N., Dr. Sci. Med., lead researcher of the laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases; e-mail: [aleksandrovaen2015@yandex.ru](mailto:aleksandrovaen2015@yandex.ru)*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 11.04.2018  
Accepted 24.04.2018

**Введение.** Антиядерные антитела (АНА) – гетерогенная группа аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы [1]. АНА служат основным лабораторным критерием диагностики системных аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанки (СКВ) [2–10]. В сыворотках больных СКВ идентифицируют широкий спектр АНА: антитела к двухспиральной ДНК (дсДНК), гистонам, нуклеосомам, экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА) (Sm, U1-рибонуклеопротеину – РНП, Ro/SS-A, La/SS-B, рибосомальному белку Р – RibP), ядрышковым антигенам и другим клеточным структурам [1, 2]. Перспективным направлением лабораторной диагностики СКВ является мультиплексный иммунный анализ (МИА) профилей АНА с использованием планарных и суспензионных биочипов [9, 11–13]. МИА АНА обладает высокой аналитической чувствительностью и возможностью одновременного определения большого количества различных антител к ядерным/цитоплазматическим антигенам в сыворотках крови больных СКВ, что создаёт предпосылки для реализации персонализированного подхода к ранней диагностике, оценке активности, субтипов, прогноза и эффективности терапии данного многофакторного и клинически гетерогенного заболевания [12–16]. Вместе с тем клиническая информативность МИА антиген-специфических АНА при СКВ менее изучена по сравнению с классическими моноплексными методами их исследования (иммуоферментным анализом – ИФА, иммуноблотом – ИБ, хемилюминесцентным иммунным анализом – ХЛИА) и нуждается в уточнении [9, 11–13, 16].

Цель работы – изучить диагностическое и прогностическое значение МИА профилей АНА при СКВ.

**Материал и методы.** Обследованы 94 пациента с достоверным диагнозом СКВ (критерии SLICC 2012 г.) [6] (в том числе 80 женщин и 14 мужчин) в возрасте 35,9 (16,0–65,0) года с длительностью заболевания 113,5 (2,0–576,0) мес, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2014–2016 гг. У большинства (61%) пациентов отмечался хронический вариант течения СКВ. Активность заболевания по шкале SLEDAI-2K составляла 9,7 (0–40) балла, индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index соответствовал 1,6 (0–18) балла. Большая часть (97%) больных СКВ были серопозитивными по антиядерному фактору в непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) с

использованием клеток линии HEp-2 (НРИФ-HEp-2). В группу сравнения вошли 70 больных: 10 – с синдромом Шегрена, 16 – с системной склеродермией, 10 – с ревматоидным артритом, 14 – с полимиозитом и дерматомиозитом, 10 – с анкилозирующим спондилитом, 10 – с остеоартритом. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Образцы сывороток крови хранились при температуре -70°C.

Одновременное определение профилей АНА (антител к дсДНК, антигенам Sm, SS-A/Ro, SS-B/La, нуклеосомам, RibP и РНП-70) в сыворотке крови осуществляли методом МИА на биочипах с использованием полистироловых микросфер (технология xMAP) («BioPlex® 2200 ANA Screen, Laboratories Inc. Hercules», США). Позитивные результаты измерения антител к дсДНК соответствовали значениям  $\geq 10,0$  МЕ/мл, других разновидностей АНА  $\geq 1,0$  ЕД.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Результаты представлены в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом между 25–75 процентилями. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Оценку диагностического значения исследования АНА методом МИА осуществляли путём расчёта диагностической чувствительности и специфичности (ДЧ и ДС), отношения правдоподобия специфического и отрицательного результата теста (ОППР и ОПОР). Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), наиболее полезными для диагностики заболевания считались лабораторные тесты с ОППР  $> 5,0$  и ОПОР  $< 0,2$ ; полезными - с ОППР  $> 2,0$  и  $\leq 5,0$  и ОПОР  $> 0,2$  и  $\leq 0,5$ ; не имеющими пользы - с ОППР  $\leq 2,0$  и ОПОР  $> 0,5$  [17].

**Результаты.** МИА антигенспецифических АНА показал, что антитела к дсДНК, Sm и RibP имеют высокую ДС (95–99%) и ОППР ( $> 5,0$ ), то есть являются наиболее полезными диагностическими тестами, а антитела к РНП-70, SS-A/Ro и нуклеосомам относятся к категории полезных тестов для диагностики СКВ (ДС 84–95%, ОППР  $> 2,0$ ) (табл. 1). МИА антител к SS-B/La не имел пользы в диагностике СКВ (ОППР  $< 2,0$ ).

У 79,8% больных СКВ выявлена какая-либо одна из субпопуляций АНА, у 28,7% – 2, у 15,9% – 3, у 10,6% – 4, у 5,3% – 5, у 1,1% – 6. Исследование одновременно 3-х и более субпопуляций АНА с помощью МИА повыша-

Таблица 1

**Диагностическое значение мультиплексного иммунного анализа субпопуляций антинуклеарных антител при СКВ**

АНА	ДЧ, %	ДС, %	ОППР	ОПОР
Антитела к дсДНК	52,0	95,0	10,40	0,51
Антитела к Sm	29,0	97,0	9,67	0,73
Антитела к нуклеосомам	54,0	87,0	4,15	0,52
Антитела к SS-A/Ro	37,0	84,0	2,31	0,75
Антитела к SS-B/La	12,0	90,0	1,20	0,98
Антитела к РНП-70	14,0	95,0	2,80	0,91
Антитела к RibP	15,0	99,0	15,00	0,86

Таблица 2

**Диагностическое значение мультиплексного иммунного анализа профилей антинуклеарных антител при СКВ**

Количество АНА	ДЧ, %	ДС, %	ОППР	ОПОР
1 АНА	79,8	70,0	2,66	0,29
2 АНА	28,7	90,0	2,87	0,79
3 АНА	15,9	98,0	7,95	0,86
4 АНА	10,6	100,0	∞	0,89
5 АНА	5,3	99,0	5,3	0,96
6 АНА	1,1	100,0	∞	0,99

ло ДС метода до 98–100%, а ОППР - до максимальных значений (табл. 2). Оценка прогностического значения МИА антиген-специфических АНА при СКВ включала исследование взаимосвязи профилей АНА с течением, активностью, тяжестью органного повреждения и клиническими субтипами заболевания. Наибольшее количество АНА (7 субпопуляций) обнаружено у больных с хроническим вариантом течения СКВ: антитела к дсДНК, Sm, нуклеосомам, SS-A/Ro, SS-B/La, РНП-70, RibP (табл. 3). При остром течении заболевания одновременно выявляли 4 субпопуляции АНА (антитела к дсДНК, Sm, нуклеосомам, SS-A/Ro), при подостром течении - 2 субпопуляции АНА (антитела к дсДНК и нуклеосомам).

Индекс активности заболевания SLEDAI-2K положительно коррелировал с концентрацией антител к дсДНК ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), нуклеосомам ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ), RibP ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и Sm ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Не обнаружено достоверной взаимосвязи между продукцией АНА и индексом органного повреждения SLICC. Признаки поражения кожи и слизистых оболочек,

Таблица 3

**Частота обнаружения субпопуляций АНА в сыворотках больных СКВ (n = 94) методом мультиплексного иммунного анализа в зависимости от течения заболевания, %**

АНА	Течение заболевания		
	острое (n = 22)	подострое (n = 15)	хроническое (n = 57)
Антитела к дсДНК	77,3	53,3	57,9
Антитела к Sm	45,5	–	71,9
Антитела к нуклеосомам	72,7	46,7	50,9
Антитела к SS-A/Ro	40,9	–	61,4
Антитела к SS-B/La	–	–	84,2
Антитела к РНП-70	–	–	84,2
Антитела к RibP	–	–	82,5

чек, почек, ЦНС наиболее часто ассоциировались с обнаружением антител к дсДНК (53,2–64%), нуклеосомам (55,3–66%), SS-A/Ro (38,0–40,4%) и Sm (27,8–36,2%) (табл. 4).

*Обсуждение.* В настоящее время наиболее распространённым методом МИА АНА является суспензионная микрочиповая технология xMAP («Luminex», США) с использованием набора полистироловых микросфер, содержащих флуорофоры и покрытых различными ядерными антигенами [12, 13]. Международными рекомендациями 2013 г. допускается применение МИА как для скринингового, так и для подтверждающего исследования АНА [1]. Однако при скрининговом определении совокупности АНА суспензионные мультиплексные технологии в большинстве случаев демонстрируют более низкую ДЧ по сравнению с НРИФ-Нер-2, поскольку идентифицируют антитела к ограниченному количеству антигенов, что может приводить к появлению ложноотрицательных результатов в 10–20% случаев [9, 12, 18]. МИА и другие методы твёрдофазного анализа (ИФА, ИБ, ХЛИА) рекомендуется использовать в качестве подтверждающих рефлекс-тестов, позволяющих определять разновидности антигенспецифических АНА (антитела к дсДНК, Sm, нуклеосомам, SS-A/Ro, SS-B/La, РНП-70, RibP) у больных СКВ с положительными результатами НРИФ-Нер-2 [1, 2, 8, 11, 19]. Имеющиеся в литературе результаты оценки диагностического значения суспензионных технологий МИА субпопуляций АНА при СКВ варьируют в зависимости от особенностей тест-систем (биочипов, антигенов), верхнего предела референтного интервала и подбора групп больных (табл. 5) [12, 20–25].

Исходя из средних рангов ОППР, наиболее полезным для диагностики СКВ был МИА антител к дсДНК, Sm, нуклеосомам и RibP (ОППР > 5,0), полезным - МИА антител к SS-A/Ro, SS-B/La и РНП-70 (ОППР > 2,0 и ≤ 5,0). По нашим данным, ранг ОППР МИА антител к нуклеосомам был ниже, чем таковой у зарубежных авторов [24], а МИА антител к SS-B/La оказался неэффективным тестом при диагностировании СКВ. Одновременное определение профиля из 3 и более АНА методом МИА с использованием суспензионных биочипов показало высокую ДС и ОППР для диагностики СКВ, что совпадает с результатами К. Ор де Вееск и соавт. [24]. В литературе отсутствуют

Таблица 4

**Частота обнаружения субпопуляций АНА в сыворотках больных СКВ (n = 94) методом МИА в зависимости от клинических признаков заболевания, %**

АНА	Клинические проявления		
	поражение кожи и слизистых (n = 44)	поражение почек (n = 50)	поражение ЦНС (n = 18)
Антитела к дсДНК	59,1	64,0	61,1
Антитела к Sm	31,8	36,0	27,8
Антитела к нуклеосомам	56,8	66,0	61,1
Антитела к SS-A/Ro	43,2	38,0	38,9
Антитела к SS-B/La	13,6	4,0	11,1
Антитела к РНП-70	13,6	18,0	11,1
Антитела к RibP	15,9	14,0	11,1

Таблица 5

Сравнение диагностического значения коммерческих тест-систем для МИА субпопуляций АНА на основе суспензионных микрочипов при СКВ (данные литературы)

АНА	Номер ссылки	n	Тест-система	ДЧ, %	ДС, %	ОППР	ОПОР	
Антитела к дсДНК	[20]	332	B	25,3	нд	нд	нд	
	[21]	185	A	18,0	93,6	2,84	0,88	
	[22]	192	B	31,8	нд	нд	нд	
	[23]	64	BMD	23,0	нд	нд	нд	
			I	15,0	нд	нд	нд	
			A	34,0	нд	нд	нд	
	[24]	80	B	40,0	97,4	15,4	0,62	
	[25]	174	CB	58,0	89,8	5,69	0,47	
	Антитела к Sm	[20]	332	B	14,8	нд	нд	нд
		[21]	185	A	9,0	93,2	1,32	0,98
[22]		192	B	16,7	нд	нд	нд	
			I	26,6	нд	нд	нд	
[23]		64	BMD	9,0	нд	нд	нд	
			I	11,0	нд	нд	нд	
			A	23,0	нд	нд	нд	
[24]		80	B	11,0	97,7	4,78	0,91	
[25]		174	CB	20,1	96,4	5,58	0,83	
Антитела к нуклеосомам		[20]	332	B	36,7	нд	нд	нд
	[24]	80	B	43,0	96,1	11,03	0,59	
Антитела к SS-A/Ro	[21]	185	A	51,0	68,0	1,59	0,72	
	[22]	192	B	38,0	нд	нд	нд	
			I	37,5	нд	нд	нд	
	[23]	64	BMD	22,0	нд	нд	нд	
			I	22,0	нд	нд	нд	
			A	18,0	нд	нд	нд	
	[24]	80	B	51,0	91,8	6,21	0,53	
[25]	174	CB	45,4	78,0	2,06	0,7		
Антитела к SS-B/La	[21]	185	A	10,0	81,8	0,55	1,10	
	[22]	192	B	23,4	нд	нд	нд	
			I	16,1	нд	нд	нд	
	[23]	64	BMD	5,0	нд	нд	нд	
			I	3,0	нд	нд	нд	
			A	11,0	нд	нд	нд	
	[24]	80	B	23,0	94,0	3,83	0,82	
[25]	174	CB	17,2	92,2	2,21	0,9		
Антитела к РНП-70	[21]	185	A	15,0	79,9	0,75	1,06	
	[22]	192	B	24,0	нд	нд	нд	
			I	29,1	нд	нд	нд	
	[23]	64	BMD	30,0	нд	нд	нд	
			I	23,0	нд	нд	нд	
			A	35,0	нд	нд	нд	
[24]	80	B	19,0	95,0	3,8	0,85		
Антитела к RibP	[20]	332	B	9,0	нд	нд	нд	
	[24]	80	B	11,0	99,8	55,0	0,89	

Примечание. B – BioPlex 2200 ANA Screen («Laboratories Inc. Hercules», США); A – Athena Multi-Lyte Anti-Nuclear Antibodies (ANA) («ZEUS», США); BMD – Biomedical Diagnostics, FIDIS Connective 10 («Theradiag», Франция); I – INOVA, QUANTA Plex ENA8 («INOVA Diagnostics, Inc.», США); CB – CytoBead ANA («GA Generic Assays GmbH», Германия); n – число больных СКВ; нд – нет данных.

сведения о связи МИА антигенспецифических АНА с вариантом течения СКВ. Наиболее широкий профиль, включавший 7 субпопуляций АНА (антитела к дсДНК, Sm, нуклеосомам, SS-A/Ro, SS-B/La, РНП-70, RibP), выявлен нами при хроническом течении СКВ. Профили из 4 (антитела к дсДНК, Sm, нуклеосомам, SS-A/Ro) и 2 (антитела к дсДНК и нуклеосомам) субпопуляций АНА ассоциировались с острым и подострым течением СКВ соответственно. При

МИА антигенспецифических АНА наблюдалась положительная корреляция сывороточных уровней антител к дсДНК, нуклеосомам, Sm и RibP с активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K; достоверной взаимосвязи между концентрацией различных АНА и кумулятивным индексом органного повреждения SLICC не обнаружено. J.G. Hanly и соавт. [22] провели сравнительное изучение клинической информативности 3 различных методов МИА АНА у больных СКВ и получили сходные с нашими данные о связи уровней антител к дсДНК, нуклеосомам, Sm, РНП-70 с активностью патологического процесса и об отсутствии корреляции профилей АНА с тяжестью органного повреждения. G. Zandman-Goddard и соавт. [26] выявили положительную корреляцию активности СКВ с концентрацией антител к SS-A/Ro и количеством субпопуляций АНА, идентифицированных у пациента методом МИА. Профилирование АНА в сыворотках 1540 больных СКВ с использованием суспензионной микрочиповой технологии позволило В.Ф. Bruner и соавт. [27] выделить 3 основных кластера аутоантител: 1) антитела к 60kDRo, 52kDRo и La; 2) антитела к Sm, Sm/RNP, nRNPA, nRNP 68; 3) антитела к дсДНК, нуклеосомам и RibP. Установлено, что данные кластеры АНА могут различаться в зависимости от расовой принадлежности пациентов, однако их связь с клиническими субтипами СКВ мало изучена. В нашем исследовании поражение кожи и слизистых оболочек, почек и ЦНС у больных СКВ тесно ассоциировалось с профилем АНА, включавшим антитела к дсДНК, нуклеосомам, SS-A/Ro и Sm.

**Заключение.** Таким образом, МИА профилей АНА является важным инструментом для реализации персонализированного подхода к диагностике, оценке активности, характера течения и клинико-иммунологических субтипов СКВ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3–17, 19–27 см. REFERENCES)

- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Насонов Е.Л., ред. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 300–18.
- Верижникова Ж.Г., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Панафидина Т.А., Середавкина Н.В., Попкова Т.В., Айзина Н.Л., Насонов Е.Л. Клиническая информативность автоматизированных методов скринингового определения антинуклеарных антител с использованием непрямой реакции иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа и мультиплексной технологии ХМАР при системной красной волчанке. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(3):173-7.

REFERENCES

- Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., Sack U., Witte T., Herold M. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (1): 17–23.

2. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Laboratory diagnosis of rheumatic diseases. In Nasonov E.L., ed. *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya.]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 300-18. (in Russian)
3. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47 (4): 434-44.
4. Kavanaugh A.F., Solomon D.H. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 546-55.
5. Kavanaugh A., Tomar R., Reveille J., Solomon D.H., Homburger H.A. 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 (1): 71-81.
6. Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (8): 2677-86.
7. Tozzoli R., Bizzaro N., Tonutti E., Villalta D., Bassetti D., Manoni F. et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 117: 316-24.
8. Meroni P.L., Biggoggero M., Pierangeli S.S., Sheldon J., Zegers I., Borghi M.O. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10(1): 35-43.
9. Mahler M., Meroni P.L., Bossuyt X., Fritzler M.J. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 315179.
10. Cozzani E., Drosera M., Gasparini G., Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis.* 2014; 2014: 321359.
11. Tozzoli R., Bonaguri C., Melegari A., Antico A., Bassetti D., Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51: 129-38.
12. Satoh M., Tanaka S., Chan E.K.L. The uses and misuses of multiplex autoantibody assays in systemic autoimmune rheumatic diseases. *Front. Immunol.* 2015; 6: 181.
13. Olsen N.J., Choi M.Y., Fritzler M.J. Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19(1): 172.
14. Zhu H., Luo H., Yan M., Zuo X., Li Q.Z. Autoantigen microarray for high-throughput autoantibody profiling in Systemic Lupus Erythematosus. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13(4): 210-8.
15. Wang L., Mohan C., Li Q.Z. Arraying autoantibodies in SLE - Lessons Learned. *Curr. Mol. Med.* 2015; 15(5): 456-61.
16. Pisetsky D.S. Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(8): 495-502.
17. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. *Arthritis Rheum.* 2002; 47: 429-33.
18. Verizhnikova Zh.G., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Panafidina T.A., Seredavkina N.V., Popkova T.V. et al. Comparison of indirect immunofluorescence on HEp-2 cells, enzyme-linked immunosorbent assay and multiplex bead-based immunoassay for detection of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 62(3): 173-7. (in Russian)
19. Tonutti E., Bizzaro N., Morozzi G., Radice A., Cinquanta L., Villalta D. et al. Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine. The ANA-reflex test as a model for improving clinical appropriateness in autoimmune diagnostics. *Auto Immun. Highlights.* 2016 D; 7(1): 9.
20. Moder K.G., Wener M.H., Weisman M.H., Ishimori M.L., Wallace D.J., Buckeridge D.L. et al. Measurement of antinuclear antibodies by multiplex immunoassay: a prospective, multicenter clinical evaluation. *J. Rheumatol.* 2007; 34 (5): 978-86.
21. Avaniss-Aghajani E., Berzon S., Sarkissian A. Clinical value of multiplexed bead-based immunoassays for detection of autoantibodies to nuclear antigens. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 14(5): 505-9.
22. Hanly J.G., Su L., Farewell V., Fritzler M.J. Comparison between multiplex assays for autoantibody detection in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol Methods.* 2010; 358(1-2): 75-80.
23. Copple S.S., Martins T.B., Masterson C., Joly E., Hill H.R. Comparison of three multiplex immunoassays for detection of antibodies to extractable nuclear antibodies using clinically defined sera. *Ann. N. Acad. Sci.* 2007; 1109: 464-72.
24. Op De Beeck K., Vermeersch P., Verschuerec P., Westhoven R., Marien G., Blockmans D. et al. Antinuclear antibody detection by automated multiplex immunoassay in untreated patients at the time of diagnosis. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12 (2): 137-43.
25. Scholz J., Grossmann K., Knütter I., Hiemann R., Sowa M., Röber N. et al. Second generation analysis of antinuclear antibody (ANA) by combination of screening and confirmatory testing. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 (12): 1991-2002.
26. Zandman-Goddard G., Gilburd B., Shovman O., Blank M., Berdichevski S., Langevitz P., Shoenfeld Y. The homogeneous multiplexed system - a new method for autoantibody profile in systemic lupus erythematosus. *Clin. Dev. Immunol.* 2005; 12(2): 107-11.
27. Bruner B.F., Guthridge J.M., Lu R., Vidal G., Kelly J.A., Robertson J.M. et al. Comparison of autoantibody specificities between traditional and bead-based assays in a large, diverse collection of patients with systemic lupus erythematosus and family members. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (11): 3677-86.