

РУССКОЯЗЫЧНАЯ АДАПТАЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ ТИПОВ СВЕЧЕНИЯ ЯДРА И ЦИТОПЛАЗМЫ КЛЕТКИ (ICAP) ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНОГО ФАКТОРА

Ткаченко О.Ю.¹, Лапин С.В.¹, Мазинг А.В.¹, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Антиядерные антитела (АНА) — это семейство аутоантител, направленных против различных клеточных структур, включая ядро, ядерную мембрану, митотический аппарат, компоненты цитоплазмы и органеллы клетки, а также клеточные мембраны. Выявление АНА лежит в основе аутоиммунной лабораторной диагностики и представляет незаменимый инструмент ранней идентификации основных системных аутоиммунных заболеваний, аутоиммунных заболеваний печени, ревматических заболеваний в педиатрии и ряде других состояний. Основным методом обнаружения АНА является иммунофлюоресцентный тест на перевиваемой клеточной линии аденокарциномы гортани человека HEp-2, в отечественной литературе получивший название «антиядерный фактор». Результат АНФ содержит информацию о конечном титре АНА, а также о типе свечения ядра. Тип свечения АНФ обусловлен аутоантителами, которые реагируют с антигенами, расположенными в ядре и цитоплазме клеток линии HEp-2. Для стандартизации названий и описания различных типов свечения антиядерного фактора (АНФ) в 2014 году была создана Инициатива Международной Согласительной группы по типам свечения АНФ (International Consensus on ANA Patterns (ICAP) group — англ.). Цель ICAP заключается в разработке единой номенклатуры типов свечения АНФ, базы микрофотографий, а также классификации в зависимости от компетенции специалистов при оценке типов свечения. Информация об основных характеристиках, а также клинических ассоциациях типов свечения АНФ размещены на интернет-ресурсе www.ANAPatterns.org. В классификационной схеме АНФ типы свечения обозначены буквенно-цифровым кодом #AC (anti-cell pattern) и подразделены на ядерные, цитоплазматические и митотические группы. В зависимости от клинической значимости и/или простоты распознавания в данной номенклатуре делается акцент на различие между типами свечения, описываемые специалистами компетентного и экспертного уровней. Из ядерных типов свечения наиболее значимыми являются гомогенный, гранулярный, плотный мелкогрануляр-

Адрес для переписки:

Ткаченко Ольга Юрьевна
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6-8.
Тел.: 8 (921) 095-94-98.
E-mail: tkachenie@mail.ru

Address for correspondence:

Tkachenko Olga Yu.
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6-8.
Phone: 7 (921) 095-94-98.
E-mail: tkachenie@mail.ru

Образец цитирования:

О.Ю. Ткаченко, С.В. Лапин, А.В. Мазинг,
Арег А. Тотолян «Русскоязычная адаптация
международной номенклатуры типов свечения ядра
и цитоплазмы клетки (ICAP) для стандартизации
выявления антиядерного фактора» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 6. С. 1195-1214.
doi: 10.15789/1563-0625-RVO-2067

© Ткаченко О.Ю. и соавт., 2020

For citation:

O.Yu. Tkachenko, S.V. Lapin, A.V. Mazing,
Areg A. Totolian "Russian-language version of the
International Nomenclature of International Consensus on
Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP)", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020,
Vol. 22, no. 6, pp. 1195-1214.
doi: 10.15789/1563-0625-RVO-2067

DOI: 10.15789/1563-0625-RVO-2067

ный, центромерный, ядрышковый, свечение точек в ядре, для цитоплазматических типов свечения — фибриллярный, гранулярный, митохондриальный, свечение комплекса Гольджи, палочки и кольца. По поручению руководителей ICAP для перевода номенклатуры на русский язык была утверждена группа экспертов во главе с академиком РАН, профессором А.А. Тотоляном под эгидой Российского научного общества иммунологов (РНОИ). В данной статье мы представляем русскоязычную адаптацию номенклатуры ICAP для обеспечения унификации и стандартизации формулировок результатов обследования пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Ключевые слова: антинуклеарный фактор, номенклатура, типы свечения

RUSSIAN-LANGUAGE VERSION OF THE INTERNATIONAL NOMENCLATURE OF INTERNATIONAL CONSENSUS ON ANTINUCLEAR ANTIBODY (ANA) PATTERNS (ICAP)

Ткаченко О.Ю.^a, Lapin S.V.^a, Mazing A.V.^a, Totolian Areg A.^{a, b}

^a First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Antinuclear antibodies (ANAs) represent a spectrum of autoantibodies targeted for various nuclear and cytoplasmic components of the cells. Indirect immunofluorescence assay (IIF) is the main detection method for “antinuclear factor”. A positive ANA test is usually reported as a titer and a pattern of fluorescence. The ANA patterns refers to the distribution of staining produced by antibodies that react with antigens located in nucleus and cytoplasm of HEp-2 cells. To standardize nomenclature and descriptions of the various fluorescence patterns of antinuclear factor (ANF), the Initiative of the International Consensus on ANA Patterns (ICAP) group was developed in 2014. The aim of ICAP is to promote consensus regarding nomenclature of ANA patterns, a microphotograph database, as well as classification depending on the employee skills. Information on the main characteristics, as well as specific clinical associations of the patterns is available at www.ANAPatterns.org. In ANA classification trees, the patterns are indicated by the #AC (anti-cell pattern) alphanumeric code, being divided into nuclear, cytoplasmic and mitotic groups. Depending on the clinical significance and/or ease of recognition, this nomenclature focuses on the differences between the patterns described by specialists at competent and expert levels. Of the nuclear types, the most significant are homogeneous, speckled, dense fine-speckled, centromere, nucleolar, nuclear dots. The cytoplasmic types may be discerned into fibrillar, speckled, mitochondrial, Golgi, rods and rings. On leaders, behalf of the ICAP translation team is headed by the Full Member of Russian Academy of Sciences, Professor A.A. Totolian, under the auspices of the Russian Research Society of Immunologists. In this article, we present the Russian-language adaptation of the ICAP nomenclature, in order to ensure unification and standardization of ANA detection results in the patients with autoimmune diseases.

Keywords: antinuclear antibody, nomenclature, fluorescence pattern

Введение

Определение аутоантител представляется важнейшим диагностическим инструментом при аутоиммунных заболеваниях, указывая на иммунологическую реакцию, направленную против собственных антигенов. Среди множества аутоантител, антинуклеарные антитела представляют собой наибольшую группу антител, включающую более 200 охарактеризованных разновидностей. Антинуклеарные антитела (АНА) — это семейство аутоантител, направленных против различ-

ных клеточных структур, включая ядро, ядерную мембрану, митотический аппарат, компоненты цитоплазмы и органеллы клетки, а также клеточные мембраны. Поскольку антигены антинуклеарных антител находятся не только в ядре, термин АНА может вводить в заблуждение. Существовали попытки называть это семейство «антиклеточными» антителами, однако сложившийся термин АНА присутствует в большом количестве специализированной литературы и рекомендаций для многих врачебных специальностей, поэтому отказать от него непросто.

Выявление АНА лежит в основе аутоиммунной лабораторной диагностики и представляет незаменимый инструмент ранней идентификации основных системных аутоиммунных заболеваний, аутоиммунных заболеваний печени, ревматических заболеваний в педиатрии и ряде других состояний (табл. 1). Выявление АНА вносит существенный вклад в объективизацию клинического диагноза [2, 5, 6].

Основным методом обнаружения АНА является иммунофлюоресцентный тест на перевиваемых клеточных линиях человека, в отечественной литературе получивший название «антинуклеарный фактор» [4]. Несмотря на то, что в современной зарубежной литературе термином «антинуклеарный фактор» (АНФ) пользуются редко, мы считаем целесообразным сохранить данное название для иммунофлюоресцентных тестов, чтобы отличать их от других методов выявления АНА. АНФ определяется методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) с использованием в качестве субстрата перевиваемой клеточной линии аденокарциномы гортани человека НЕР-2, включающим этап серийных разведений положительных сывороток и визуального анализа типов свечения. Результат АНФ содержит информацию о конечном титре АНА, а также типе свечения ядра. Тип свечения АНФ обусловлен аутоантителами, которые реагируют с антигенами, расположенными в ядре и цитоплазме клеток линии НЕР-2. Клиническая значимость типа свечения оценивается в комплексе с клинической картиной и позволяет планировать дальнейшее тестирование для определения специфичности АНА.

Для стандартизации названий и описания различных типов свечения АНФ в 2014 году была организована Инициатива Международной Согласительной группы по типам свечения АНФ (International Consensus on ANA Patterns (ICAP) group – англ.) [10]. С тех пор была создана номенклатура типов свечения АНФ, база микрофотографий, а также классификация в зависимости от уровня компетенции специалиста, проводящего оценку типов свечения. Для популяризации результатов работы Согласительной группы ICAP был создан веб-сайт в интернете <https://www.anapatterns.org>, содержащий номенклатуру с подробным описанием типов свечения, которая на сегодняшний день насчитывает 30 типов свечения, включая негативный (#АС-0). В этой работе приняло участие 66 экспертов из 15 стран, а дискуссии возглавляли ведущие специалисты по диагностической иммунологии, включая Karsten Conrad (Германия), Jan Damoiseaux (Нидерланды), Minoru Satoh (Япония), Edward Chan (США) и ряд других действующих членов Комитета по

оценке качества и стандартизации Международного союза иммунологических обществ (IUIS) <http://www.iuisonline.org>. На втором семинаре ICAP (Дрезден, 2015) было принято решение о переводе номенклатуры на национальные языки для расширения использования единой номенклатуры в лабораториях разных стран [11]. По поручению руководителей ICAP для перевода номенклатуры на русский язык была утверждена группа экспертов во главе с академиком РАН, профессором А.А. Тотоляном под эгидой Российского научного общества иммунологов (РНОИ). В данной статье мы представляем русскоязычную адаптацию номенклатуры ICAP для обеспечения унификации и стандартизации формулировок результатов обследования пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Номенклатура и схема классификации типов свечения АНФ

Цель ICAP заключается в разработке единой номенклатуры, в которой оценка типов свечения АНФ разделена на два уровня квалификации сотрудников – компетентный и экспертный [14]. Разделение между компетентным и экспертным уровнями основано на клинической значимости и простоте распознавания типов свечения АНФ. Клинические ассоциации различных типов свечения АНФ на НЕР-2 клеточной линии делают их описание крайне информативным для лечащих врачей. Легко узнаваемые типы свечения, клиническая значимость для которых еще не определена, также относятся к компетентному уровню. Типы свечения АНФ, определяемые специалистами компетентного уровня, обозначены в верхней части схемы типов свечения (рис. 1). Каждому типу свечения присваивается код под дескриптором (#). Например, гомогенный тип свечения ядра имеет код anti-cell pattern 1 (АС-1). Эти коды обеспечивают легкий доступ к более подробной информации о типе свечения, размещенных на веб-сайте www.ANAPatterns.org. В схеме классификации отображено 11 типов свечения, которые относятся к компетентному уровню оценки АНФ и должны определяться во всех лабораториях. Из ядерных типов свечения к ним относятся гомогенный, гранулярный, плотный мелкогранулярный, центромерный, ядрышковый, свечение точек в ядре, из цитоплазматических типов – фибриллярный, гранулярный, митохондриальный, свечение комплекса Гольджи, палочки и кольца. В целом все типы свечения воспроизводимы и выявляются на клеточной культуре НЕР-2 любых производителей, за исключением свечения палочек и колец, поскольку эти структуры не всегда могут быть идентифицированы [12, 41]. Так как на данный момент не все известные типы свече-

ТАБЛИЦА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫЯВЛЕНИЕМ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ

TABLE 1. DISEASES ASSOCIATED WITH THE DETECTION OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES

Заболевание Disease	Встречаемость АНФ, % Prevalence of ANA, %	Клиническая значимость АНФ Clinical significance of ANA	Мониторинг/ прогноз Monitoring/ prognosis	Литературная ссылка Literary reference
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	90-95%	+++	-	[32]
Системная склеродермия Sistemic sclerosis	85-95%	+++	-	[47]
Синдром Шегрена Sjögren's Syndrome	50-60%	++	-	[36]
Воспалительные миопатии Inflammatory myopathies	50-60%	+	-	[6, 8, 15, 45]
Смешанное заболевание соединительной ткани Mixed connective tissue disease	90-100%	+++	-	[2]
Ювенильный идиопатический артрит Juvenile idiopathic arthritis	50-60%	+	+++	[5]
Первичный билиарный цирроз Primary biliary cholangitis	50-80%	+++	?	[17]
Недифференцированное заболевание соединительной ткани Undifferentiated connective tissue disease	100%	+++	?	[24]
Лекарственная волчанка Drug-induced lupus	90-100%	+++	?	[44]
Аутоиммунный гепатит Autoimmune hepatitis	40-80%	++	-	[43]
Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	15-20%	-	-	[39]
Антифосфолипидный синдром Antiphospholipid syndrome	40-70%	-	-	[38]
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Autoimmune thyroid disease	10-20%	-	-	[37]
Аллергические заболевания Allergic diseases	10-20%	-	-	[16]
Инфекционные заболевания Infection diseases	20-30%	-	-	[18, 35]
Онкологические заболевания Oncological diseases	20-50%	-	-	[46]
Пожилые люди Elderly people	8-15%	-	-	[28]
Здоровые люди Healthy donors	3,3-5,0% 1:160, 30-40% 1:40	- /?	-	[21]

Примечание. «+++» – высоко клинически значим, «++» – клинически значим, «+» – информативен, «-» – не информативен, «?» – информативность уточняется.

Note. “+++”, highly clinically significant, “++”, clinically significant, “+”, informative, “-”, not informative, “?”, informativeness is being specified.

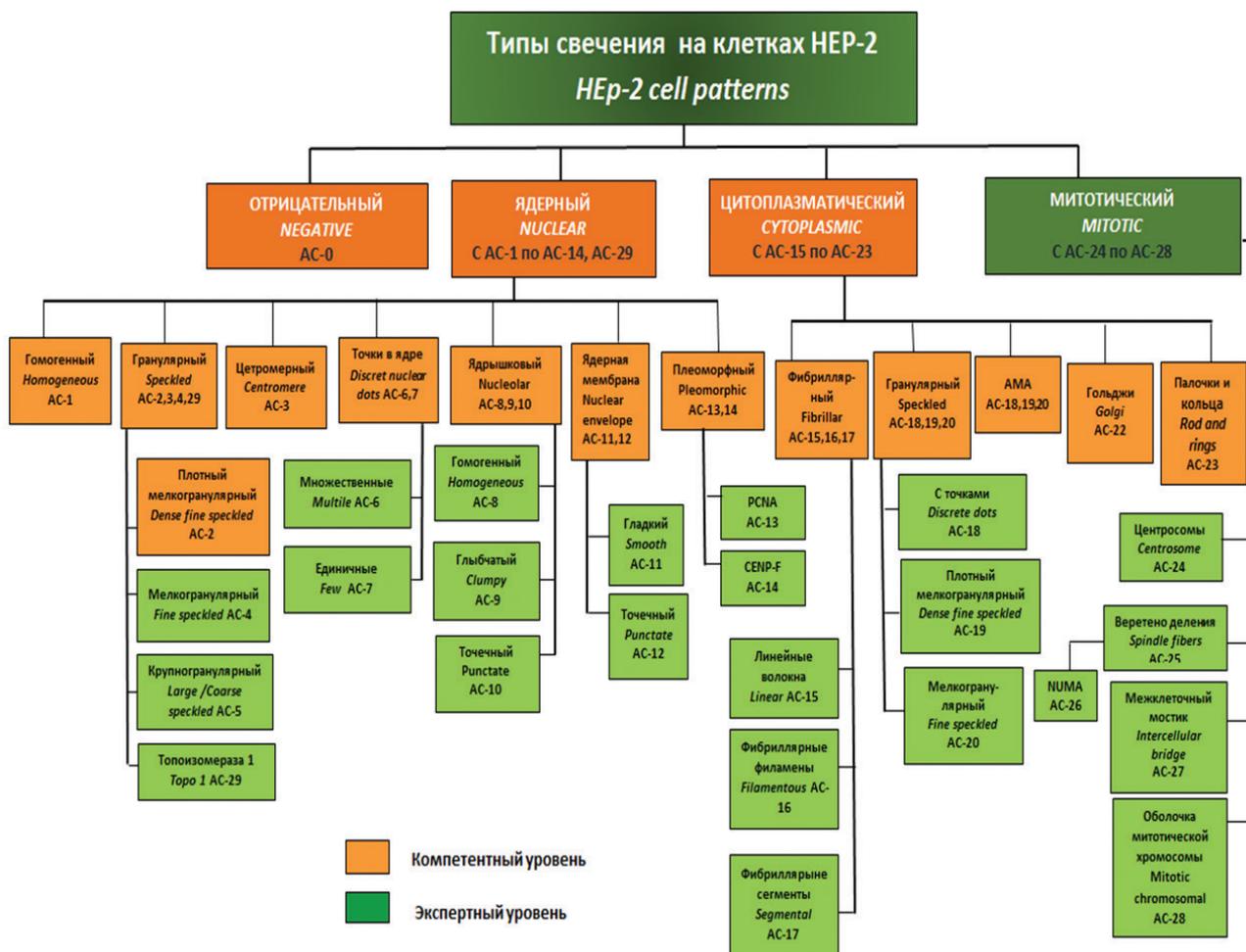


Рисунок 1. Номенклатура и схема классификации для нуклеарных, цитоплазматических и митотических типов свечения АНФ (нРИФ, субстрат – клеточная линия Нер-2)

Figure 1. Nomenclature and classification tree for nuclear, nucleolar, cytoplasmic, and mitotic staining patterns (IIF, HEP-2 cell substrates)

ния включены в схему классификации, номенклатура может изменяться и дополняться.

Отрицательный тип свечения (AC-0)

Отрицательный тип свечения AC-0 в схеме классификации располагается наравне с ядерным, цитоплазматическим и митотическим типами свечения, потому что выявление данного

типа свечения является определяющим при исследовании АНФ. Изображения, иллюстрирующие AC-0, не следует рассматривать как эталонные и можно использовать только для сравнения. Основной характеристикой этих изображений является отсутствие флуоресцентного окрашивания клеточных структур (рис. 2). Как было

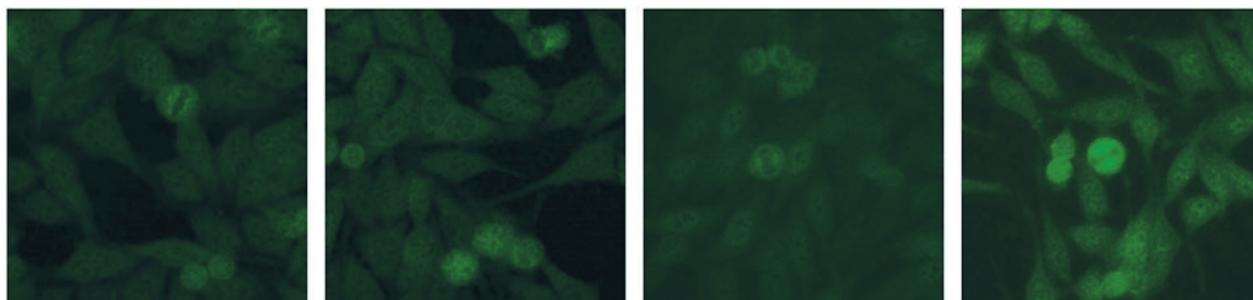


Рисунок 2. Отрицательный тип свечения АНФ (нРИФ, клеточная линия Нер-2)

Figure 2. Negatige pattern of ANA (IIF, HEP-2 cell substrates)

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДЕРНЫХ ТИПОВ СВЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОКРАШИВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР В ИНТЕРФАЗНЫХ И МИТОТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ

TABLE 2. NUCLEAR PATTERNS DEFINED BY REACTIVITY WITH DISTINCT NUCLEAR COMPARTMENTS IN INTERPHASE CELLS AND STAINING OF MITOTIC CELLS

Тип свечения Pattern		Свечение Staining	
		ядра of nucleoplasm	ядрышек of nucleoli
Гомогенный АС-1 Homogenous (AC-1)		Гомогенное Homogenous	+/-
Гранулярный Speckled	Плотный мелкогранулярный АС-2 Dense fine speckled AC-2	Гетерогенные мелкие гранулы Heterogeneous fine speckles	Нет Negative
	Мелкогранулярный АС-4 Fine speckled AC-4	Одинаковые мелкие гранулы Uniform fine speckles	+/-
	Крупногранулярный АС-5 Large/coarse speckled AC-5	Крупные гранулы разного размера Variably sized large speckles	Нет Negative
	ДНК-топоизомераза I (topo I)-подобный АС-29 DNA-topoisomerase-like AC-29	Диффузные мелкие гранулы Diffuse fine speckles	+/-
Центромерный АС-3 Centromere AC-3		30-50 точек 30-50 dots	Нет Negative
Точки в ядре Discret nuclear dots	Множественные АС-6 Multiple AC-6	10 точек 10 dots	Нет Negative
	Единичные АС-7 Few AC-7	1-6 точек 1-6 dots	Нет Negative
Ядрышковый Nucleolar	Гомогенный АС-8 Homogenous AC-8	Нет Negative	Гомогенное Homogenous
	Глыбчатый АС-9 Clumpy AC-9	Нет Negative	Крупногранулярное Coarse speckled
	Точечный АС-10 Punctate AC-10	Нет Negative	Мелкогранулярное Fine speckled
Ядерная мембрана (ЯМ) Nuclear envelope (NE)	Равномерная АС-11 Smooth AC-11	Равномерное свечение ЯМ Linear staining of NE	Нет Negative
	Точечная АС-12 Punctate AC-12	Точечное свечение ЯМ Granular staining of NE	Нет Negative
Плеоморфный Pleomorphic	PCNA-подобный АС-13 PCNA-like AC-13	Гранулы различного размера в S-фазе митоза Variably sized speckles in S-phase cells	Положительное в поздней S-фазе митоза Positive in late S-phase
	CENP-F-подобный АС-14 CENP-F like AC-14	Мелкогранулярное в G2-фазе митоза Fine granular in G2-phase	Нет Negative

Свечение Staining			
метафазной пластинки of metaphase chromosomal plate	метафазной цитоплазмы of metaphase cytoplasm	митотического аппарата of mitotic apparatus	интерфазной цитоплазмы of interphase cytoplasm
Гомогенное Homogenous	Нет Negative	Нет Negative	Нет Negative
Гетерогенные мелкие гранулы Heterogeneous fine speckles	Нет Negative	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Диффузные мелкие гранулы Diffuse fine speckles	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Диффузные мелкие гранулы Diffuse fine speckles	Нет Negative	Нет Negative
Интенсивное свечение ядрышковых организаторов (NOR) Strong staining of nucleolar organizing region (NOR)	Тонкая сеть из перинуклеарной области к плазматической мембране Network radiating from the perinuclear area towards the plasma membrane	Нет Negative	Тонкая сеть из перинуклеарной области к плазматической мембране Network radiating from the perinuclear area towards the plasma membrane
Нет Negative	30-50 точек 30-50 aligned dots	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Редко встречаются точки Rarely occasional dots	+/-	Нет Negative
Нет Negative	Редко встречаются точки Rarely occasional dots	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Диффузное гомогенное Diffuse homogenous	Нет Negative	Нет Negative
Крупногранулярное Coarse speckled	+/-	Нет Negative	Нет Negative
Мелкогранулярное Fine speckled	+/-	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Диффузное Diffuse	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Гомогенное/ плотное мелко-гранулярное Homogenous/dense fine speckled AC-2	Нет Negative	Нет Negative
Нет Negative	Нет Negative	Нет Negative	Нет Negative
30-50 точек 30-50 dots	Диффузное Diffuse	Нет Negative	Нет Negative

ТАБЛИЦА 3. ЯДЕРНЫЕ ТИПЫ СВЕЧЕНИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, АНТИГЕННЫЕ МИШЕНИ, КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

TABLE 3. NUCLEAR PATTERNS: NOMENCLATURE, ASSOCIATION WITH SPECIFIC ANTIGENS AND DISEASES

Тип свечения Pattern	Синоним Synonyme	Ассоциация с антигеном Antigen associations	Ассоциации с заболеванием Disease associations
Гомогенный АС-1 Homogenous AC-1	Диффузное свечение ядра Diffuse	дсДНК, нуклеосомы, гистоны dsDNA, nucleosome, histone	СКВ, лекарственная волчанка, ЮИА SLE, drug-induced lupus, JIA
Гранулярный АС-2, АС-3, АС-4, АС-5 Speckled AC-2, AC-3, AC-4, AC-5	Плотный мелкогранулярный АС-2 Dense fine speckled AC-2	Нет None	ДФС70/LEDGF SS, SSc, SLE
	Мелкогранулярный АС-4 Fine speckled AC-4	Мелкозернистое окрашивание ядра Fine granular	SS-A/Ro, SS-B/La, Mi-2, TIF1γ, TIF1β, Ku SjS, SLE, DM
	Крупногранулярный АС-5 Large/coarse speckled AC-5	Свечение сплайсосом, свечение нуклеарного матрикса Spliceosome/nuclear matrix	hnRNP, U1RNP, Sm, RNA polimerase III СЗСТ, СКВ, ССД MCTD, SLE, SSc
	ДНК-топоизомераза I (topo I) АС-29 DNA topoisomerase I AC-29	ScI-70-подобное свечение, ScI- 86-подобное свечение, ДНК Торо-подобное свечение ядра ScI-70-like, ScI-86- like, DNA Topo-like	DNA topoisomerase I ССД SSc
Точки в ядре АС-6, АС-7 Nuclear dots AC-6, AC-7	Центромерный АС-3 Centromere AC-3	Свечение кинетохор в ядре Kinetochore	СЕНP-A/B (C) Лимитированная кожная форма ССД, ПБЦ Limited cutaneous SSc, PBC
	Множественные АС-6 Multiple AC-6	6-20 точек в ядре, свечение NSPl в ядре, свечение PML телец в ядре 6-20 nuclear dots, NSPl, PML bodies	Sp-100, PML, MJ/NXP-2 ПБЦ, ДБСТ, ПМ/ДМ PBC, SARD, PM/DM
	Единичные АС-7 Few AC-7	1-6 точек в ядре, тельца Кахаля или спиралевидные тельца 1-6 nuclear dots, Cajal bodies (coiled body)	p80-coilin, SMN СШ, СКВ, ССД, ПМ, лица без симптомов SjS, SLE, SSc, PM, asymptomatic individuals

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Тип свечения Pattern	Синоним Synonyme	Ассоциация с антигеном Antigen associations	Ассоциации с заболеванием Disease associations	
Ядрышковый AC-8, AC-9, AC-10 Nucleolar AC-8, AC-9, AC-10	Гомогенный AC-8 Homogenous AC-8	Нет None	PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/ To, B23/нуклео- офосмин, нуклео- лин, No55/SC65 PM/Scl-75, PM/Scl-100, Th/To, B23/nucleophosmin, nucleolin, No55/ SC65	ССД, перекрестный синдром ССД/ПМ SSc, SSc/PM overlap
	Глыбчатый AC-9 Clumpy AC-9	Нет None	U3-snoRNP/ фибрилларин U3-snoRNP/fibrillarlin	ССД SSc
	Точечный AC-10 Punctate AC-10	Гранулярное ядрышковое свечение ядра Nucleolar speckled	РНК полимеразы I, hUBF/NOR-90 RNA polymerase I, hUBF/NOR-90	ССД, СШ SjS, SSc
Ядерная мембрана AC-11, AC-12 Nuclear envelope AC-11, AC-12	Гладкий AC-11 Smooth AC-11	Периферическое свечение ядра, мембранное свечение ядра Nuclear rim, nuclear membrane	лаminy A,B,C, или ламин- ассоциированные белки Lamins A,B,C, or lamin-associated proteins	СКВ, СШ, реактивный артрит SLE, SjS, reactive arthritis
	Точечный AC-12 Punctate AC-12	Свечение пор ядерной мембраны Nuclear membrane pores	Протеиновый комплекс ядерных пор (gp210) Nuclear pore complex proteins (gp210)	ПБЦ PBC
Плеоморфный AC-13, AC-14 Pleomorphic AC-13, AC-14	PCNA AC-13	Нет None	PCNA	СКВ, другие состояния SLE, other condition
	CENP-F AC-14	MSA-3, NSp-II MSA-3, NSp-II	CENP-F	Онкологические заболевания, другие состояния Cancer, other conditions

Примечание: СКВ – системная красная волчанка, ЮИА - ювенильный идиопатический артрит, ССД – системная склеродермия, ПМ – полимиозит, ДМ - дерматомиозит, СШ – синдром Шегрена, ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ПБЦ – первичный билиарный цирроз.

Note: SLE, systemic lupus erythematosus; SSc, systemic scleroderma; PM, polymyositis; DM, dermatomyositis; SS, Sjogren's syndrome; SARD, systemic autoimmune rheumatic disease; MCTD, mixed connective tissue disease; PBC, primary biliary cirrhosis.

предложено ранее [1], отрицательный тип свечения должен определяться экспериментально при валидации данного метода каждой лабораторией в группе здоровых лиц. Уровень флуоресцентного сигнала в значимой степени зависит от культуры клеток HEp-2, которая используется для производства тест-систем, специфичности вторичных антител, качества оптической системы микроскопа и настройки камеры, разведения

сыворотки и других переменных параметров метода.

Ядерные типы свечения

Ядерные типы свечения определяются как любое окрашивание ядер интерфазных клеток линии HEp-2, независимо от окрашивания клеток в стадии митоза [10]. На основе окрашивания отдельных ядерных компонентов клеток в интерфазе, метафазной пластинки и цитоплаз-

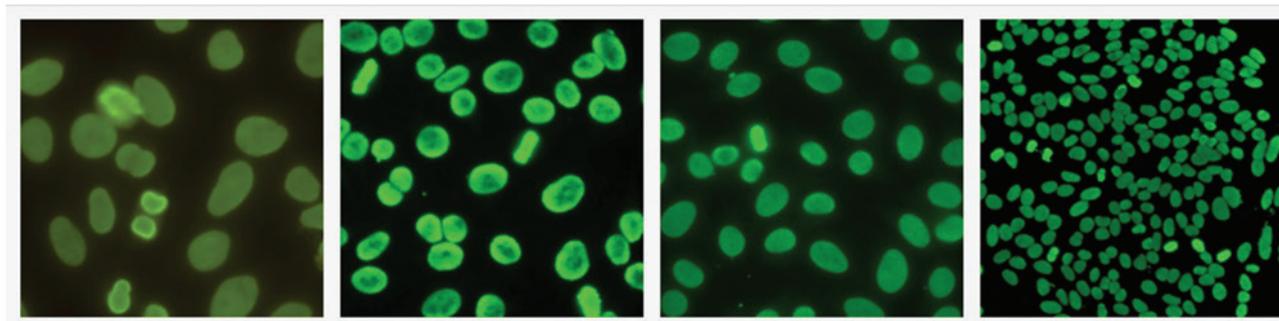


Рисунок 3. Гомогенный тип свечения клеток НЕР-2 (нРИФ, клеточная линия НЕР-2)
Figure 3. Nuclear homogenous pattern of ANA (IIF, HEp-2 cell substrates)

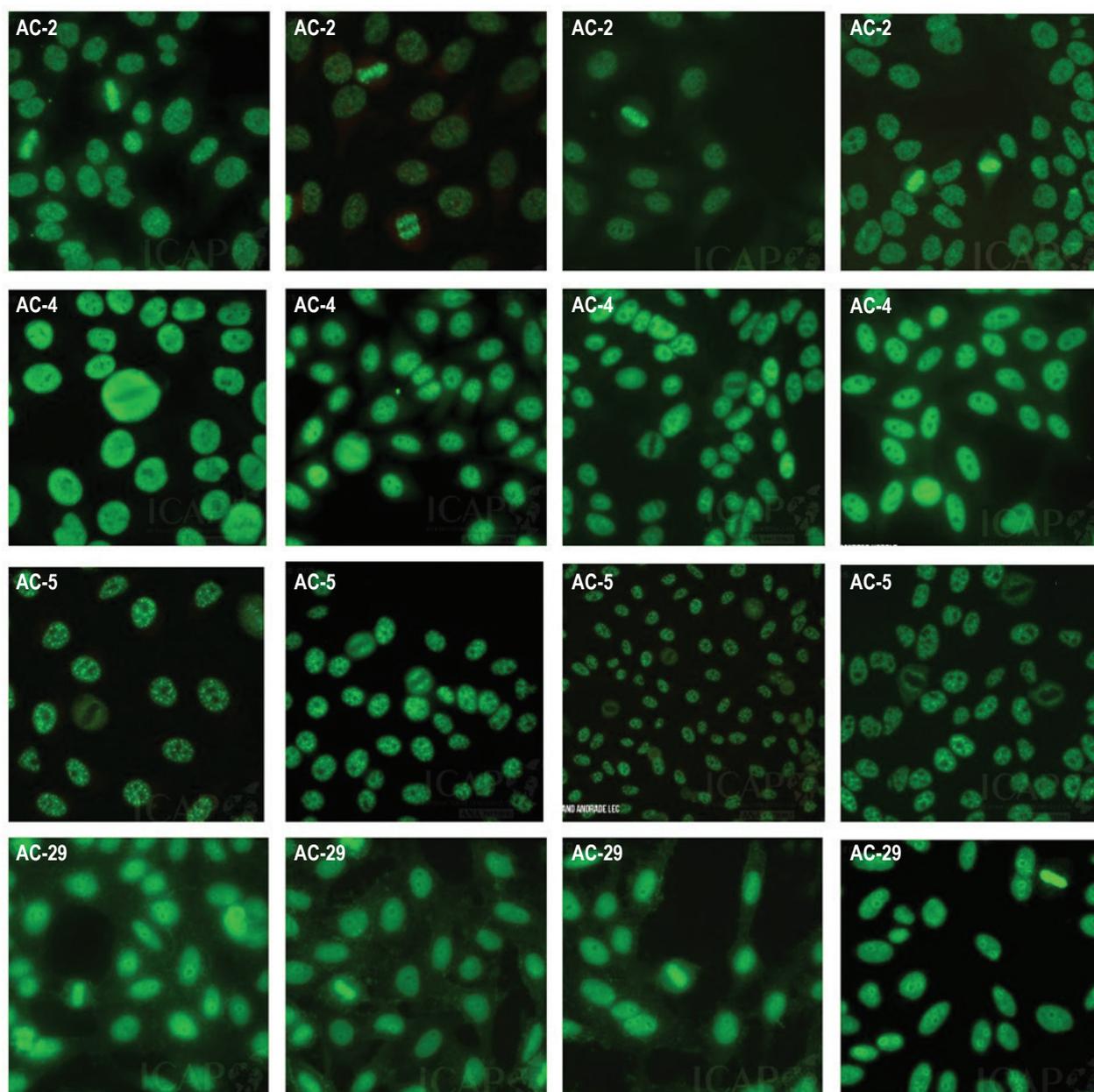


Рисунок 4. Ядерные гранулярные типы свечения (нРИФ, клеточная линия НЕР-2)
Figure 4. Nuclear speckled patterns of ANA (IIF, HEp-2 cell substrates)

мы могут быть выделены 6 основных групп и 11 подгрупп типов свечения (табл. 2). Соответствующая номенклатура главным образом основана на особенностях флюоресценции, наблюдаемой в нуклеоплазме и ядерных структурах (см. центромеры или ядрышки). К компетентному уровню анализа относится оценка следующих типов свечения: гомогенный (АС-1), плотный мелкогранулярный (АС-2), гранулярный (АС-4, АС-5, АС-29), центромерный (АС-3) и ядрышковый (АС-8, АС-9, АС-10). Исторически сложившиеся в лабораторной практике синонимы отдельных типов свечения приведены в таблице 3. В эту таблицу также включены ассоциации типов свечения с антигенной специфичностью и заболеваниями, при которых они могут быть определены.

Гомогенный тип свечения (АС-1) характеризуется диффузным и однородным окрашиванием ядра (рис. 3). При высоком титре антител наблюдается более выраженное окрашивание на внешнем контуре ядер в интерфазе. Метафазная пластинка митотических клеток также однородно окрашена. Цитоплазма в интерфазных и митотических клетках обычно отрицательная. Гомогенное окрашивание связано с антителами, направленными против компонентов хроматина, а именно дсДНК, гистонов и/или нуклеосом.

Ядерный гранулярный тип свечения (АС-2, АС-4, АС-5, АС-29) встречается наиболее часто (рис. 4). Мелко- или крупногранулярные типы свечения, различия которых основаны на размере гранул в ядрах интерфазных клеток, рекомендуется дифференцировать только при экспертном уровне квалификации специалистов. Крупногранулярное свечение (АС-5) характеризуется выявлением плотных гранул среднего размера и присутствием более крупных гранул по всей нуклеоплазме клеток в интерфазе. Как правило, ядрышки и митотический хроматин не окрашены. При мелкогранулярном типе свечения (АС-4) выявляется свечение мелких, иногда очень плотных, равномерно распределенных гранул в ядре. Ядрышки могут быть как окрашены (например, анти-SS-B/La или анти-Ku антитела), так и не окрашены. Митотическая пластинка обычно отрицательная, за некоторыми исключениями, например, при наличии антител к ДНК-топоизомеразе I. При данных типах свечения также наблюдается свечение цитоплазмы. Важно дифференцировать плотный мелкогранулярный (АС-2) тип свечения от гомогенного и гранулярного свечений ядра. Отдельно важно идентифицировать тип свечения DFS70 характеризуется уникальным плотным и неоднородным гранулярным окрашиванием как ядра клеток в интерфазе, так и метафазной пластинки. Еще одна отличительная особенность этого типа све-

чения – это неоднородность размера, яркости и плотности гранул в ядре [7, 31]. Этот комбинированный тип свечения считается клинически значимым, поскольку указывает на низкую вероятность системного аутоиммунного заболевания [20, 23, 24, 26].

Центромерный тип свечения (АС-3) считается разновидностью типов свечения точек в ядре (рис. 5). Этот легко узнаваемый тип свечения должен выявляться всеми клиническими лабораториями и, следовательно, относится к компетентному уровню оценки АНФ. Центромерный тип свечения характеризуется множественными однородными отдельными точками, распределенными по всему ядру. Отдельные крупные гранулы (40-80 в клетке) локализуются в ядрах интерфазных клеток, а в митотических клетках располагаются в месте расположения веретена деления. Ядрышки обычно не окрашены, хотя иногда гранулы могут группироваться в пределах нуклеолярной области. Антицентромерные антитела взаимодействуют с белками, локализованными в кинетохомах хромосом.

Свечение множественные точки в ядре (АС-6) характеризуются окрашиванием около 10 дискретных точек (часто от 6 до 20), варьируемых по размеру, которые располагаются в интерфазных ядрах. Свечение митотической пластинки обычно не наблюдается, но выявляется свечение цитоплазмы. Эти ядерные точки известны как ядерные тельца промиелоцитарной лейкемии (PML) [40, 42]. Данное свечение ассоциировано с антителами к аутоантигенам PML, Sp100 и недавно описанному MJ/NXP-2 [9, 40].

Свечение единичных точек в ядре (АС-7) характеризуются окрашиванием 1-6 точек в непосредственной близости от ядрышек. Клетки с большим количеством точек (4-6) находятся в поздней фазе S/G2 клеточного цикла. Митотическая пластинка в делящихся клетках обычно не окрашена [4]. Ядерные точки представляют собой тельца Кахаля (ранее известные как спиралевидные тельца), которые содержат белки p80-coilin и SMN [3, 34].

Ядерное окрашивание, которое преимущественно наблюдается в ядрышках интерфазных клеток, называется *ядрышковым типом свечения (АС-8, АС-9, АС-10)*. Гомогенный ядрышковый тип характеризуется диффузным окрашиванием всего ядрышка и значительно менее интенсивным окрашиванием нуклеоплазмы (рис. 6). Неравномерное окрашивание ядрышек и выявление кластеров крупных гранул характеризуют глыбчатый тип свечения (рис. 6). Антитела, ассоциированные с глыбчатым ядрышковым типом свечения, направлены против U3 RNP/фибрилларина и окрашивают тельца Кахаля [33]. Точеч-

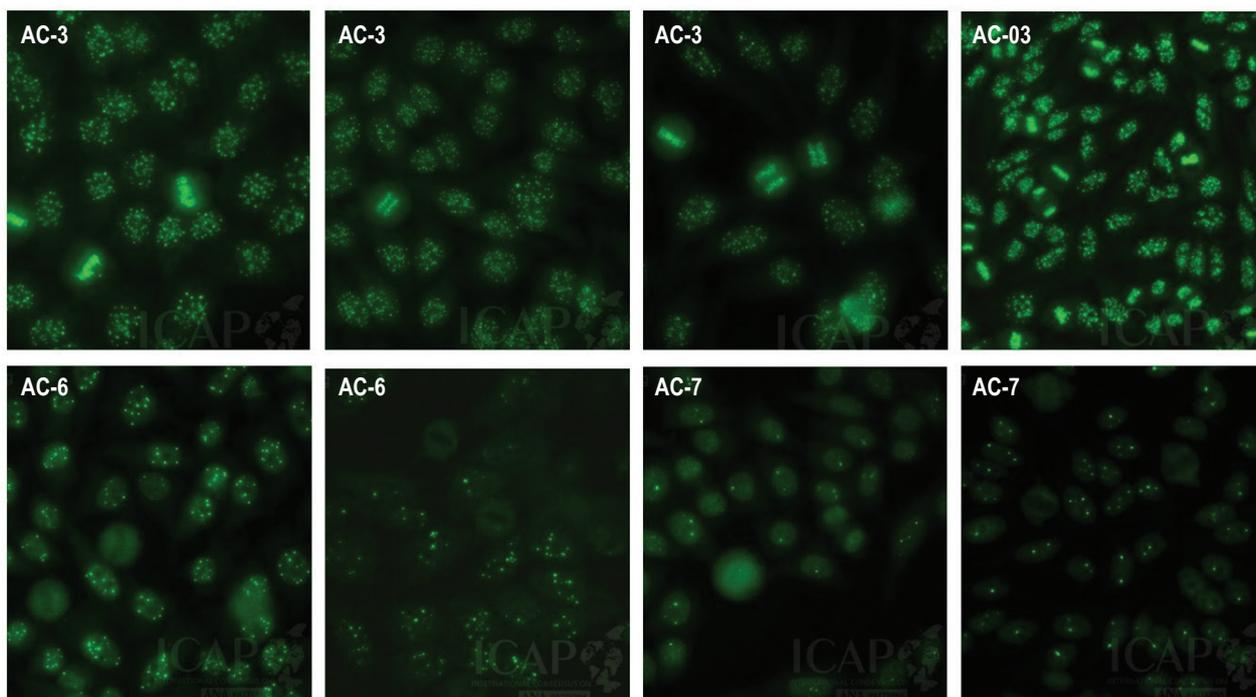


Рисунок 5. Центромерный тип свечения ядра и точки в ядре (нРИФ, клеточная линия HEp-2)

Figure 5. Centromere pattern of ANA (IIF, HEp-2 cell substrates)

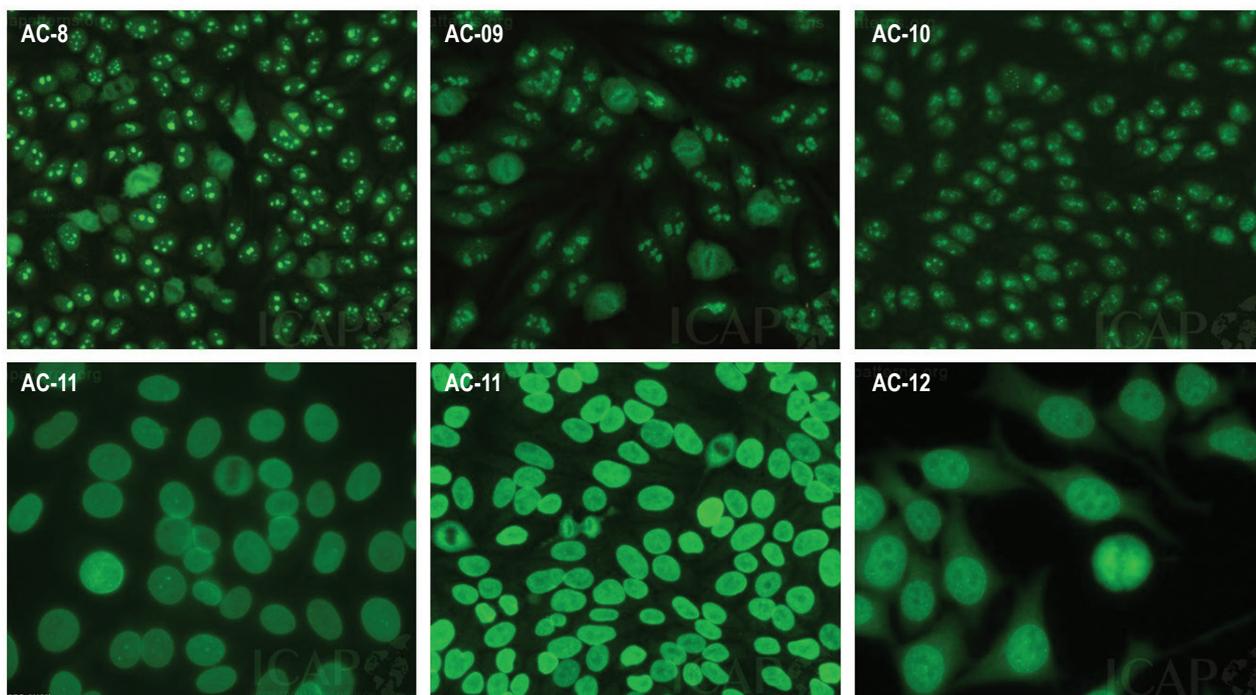


Рисунок 6. Ядрышковые тип свечения и свечение ядерной мембраны (нРИФ, клеточная линия HEp-2)

Figure 6. Nucleolar patterns and nuclear envelope pattern of ANA (IIF, HEp-2 cell substrates)

ный ядрышковый тип свечения характеризуется плотно распределенными, но отдельными точками в ядрышках интерфазных клеток.

Гладкий мембранный тип (AC-11) свечения характеризуется гомогенным окрашиванием ядра с

наибольшей интенсивностью окрашивания его внешней оболочки, при отсутствии окрашивания метафазных пластинок (рис. 6). При точечном мембранном типе свечения (AC-12) ядерная мембрана точечно окрашена в интерфазных клетках

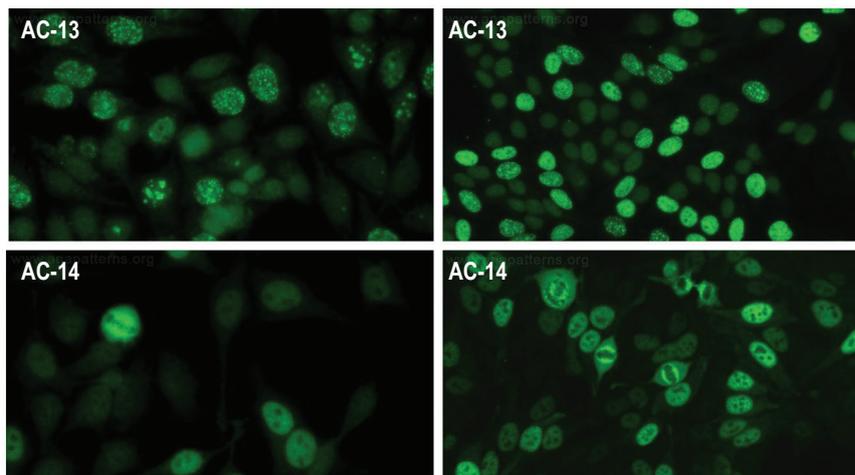


Рисунок 7. Плеоморфный тип свечения (ИИФ, клеточная линия HEp-2)

Figure 7. Pleomorphic pattern of ANA (IIF, HEp-2 cell substrates)

с акцентом флуоресценции в местах клеточных контактов.

Как PCNA-подобное (AC-13), так и CENP-F-подобное свечение (AC-14) считаются подтипами плеоморфного типа свечения ядра, поскольку они демонстрируют характерное окрашивание на разных этапах клеточного цикла (рис. 7). При PCNA-подобном свечении выявляются гранулы разного размера в ядре, которые достигают максимума в интенсивности и плотности окрашивания в S-фазу клеточного цикла (примерно в 30% клеток HEp-2). CENP-F-подобный тип свечения характеризуется мелкогранулярным свечением нуклеоплазмы, но ядрышки интерфазных клеток не окрашены. Наблюдается изменение интенсивности с наиболее яркого свечения в фазе G2 до слабого/отрицательного окрашивания в G1 клеточного цикла.

Цитоплазматические типы свечения

Цитоплазматические типы свечения характеризуются окрашиванием цитоплазмы культуры клеток HEp-2, не ассоциированным со свечением ядер или митотических клеток. Пять основных типов свечения – это фибриллярный (AC-15, AC-16, AC-17), гранулярный (AC-18, AC-19, AC-20), митохондриальный (AC-21), полярный (AC-22), палочки и кольца (AC-23) – рекомендуется выявлять в клинических лабораториях компетентного уровня. Номенклатура основана на характерном варианте окрашивания цитоплазмы (см. фибриллярный или гранулярный типы) или цитоплазматических структур (см. палочки и кольца). Ассоциации цитоплазматических типов свечения с аутоантигенами и заболеваниями приведены в таблице 4.

Фибриллярный цитоплазматический тип свечения (AC-15, AC-16, AC-17) включает окрашивание линейных фибрилл, фибриллярных

филаментов, фибриллярных сегментов. Флуоресцентное окрашивание линейных фибрилл (AC-15) характеризуется свечением волокон цитоскелета, иногда с небольшими, прерывистыми зернистыми отложениями. Антитела, ассоциированные с этим типом свечения, направлены против актиновых филаментов, которые расположены вдоль длинной оси клетки. Похожий тип свечения наблюдается для антител, направленных против тяжелой цепи немышечного миозина [48]. Цитоплазматический тип свечения с фибриллярными филаментами (AC-16) характеризуется окрашиванием нитей и фибрилл, распространяющихся от ядерной мембраны в цитоплазму. К характерным для этого типа свечения антигенам относятся виментин и цитокератины. Цитоплазматический тип свечения с фибриллярными сегментами (AC-17) представляет собой окрашивание коротких сегментов, периодических плотных телец. Плотные тельца обуславливают уникальные сократительные свойства гладкомышечных клеток. Они представляют собой скопление молекул актина на концах тонких мифиламентов вдоль стрессовых волокон (аутоантигены – альфа-актинин, винкулин и тропомиозин).

В группе цитоплазматических гранулярных типов свечения (AC-18, AC-19, AC-20) можно выделить три основных подтипа. Свечение отдельных точек (AC-18), известных как GW тельца, которое неравномерно распределено по всей цитоплазме, хотя точки, как правило, находятся в ближе к ядерной мембране [15]. Цитоплазматический плотный мелкогранулярный/гомогенный тип свечения (AC-19) представлен однородным, гранулярным окрашиванием всей цитоплазмы клеток. Аутоантигены, ассоциированные с этим

ТАБЛИЦА 4. ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ ТИПЫ СВЕЧЕНИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ, АНТИГЕННЫЕ МИШЕНИ, АССОЦИИАЦИИ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

TABLE 4. CYTOPLASMIC PATTERNS: NOMENCLATURE, ASSOCIATION WITH SPECIFIC ANTIGENS AND DISEASE

Тип свечения Pattern		Синоним Synonyme	Ассоциация с антигеном Association with antigen	Ассоциации с заболеванием Association with disease
Фибриллярный AC-15, AC-16, AC-17 Fibrillar AC-15, AC-16, AC-17	Линейные волокна в цитоплазме AC-15 Linear/actin AC-15	Актин-подобное свечение ядра Actin-like	Актин, немышечный миозин Actin, non-muscle myosin	СЗСТ, хронический активный гепатит, цирроз печени, миастения гравис, болезнь Крона, ПБЦ, продолжительный гемодиализ, редко при ДБСТ MCTD, chronic active hepatitis, liver cirrhosis, myasthenia gravis, Crohn's disease, PBC, long-term hemodialysis, rare in SARD
	Фибриллярные нити в цитоплазме AC-16 Filamentous/microtubules AC-16	Нет None	Виментин, цитокератин Vimentin, cytokeratins	Инфекции или воспалительные процессы, продолжительный гемодиализ, алкогольная болезнь печени, ДБСТ, псориаз, здоровые доноры Infectious or inflammatory conditions, long-term hemodialysis, alcoholic liver disease, SARD, psoriasis, healthy controls
	Фибриллярные сегменты в цитоплазме AC-17 Segmental AC-17	Нет None	Альфа-актинин, винкулин, тропомиозин Alpha-actinin, vinculin, tropomyosin	Миастения Гравис, болезнь Крона, язвенный колит Myasthenia gravis, Crohn's disease, ulcerative colitis
Гранулярный AC-18, AC-19, AC-20 Speckled AC-18, AC-19, AC-20	Отдельные точки в цитоплазме/GW-подобные тельца в цитоплазме AC-18 Discrete dots (AC-18)	Свечение GW телец в цитоплазме, свечение лизосом в цитоплазме GW body, processing body, lysosome	GW182, Su/Ago2	ПБЦ, ДБСТ, неврологические и аутоиммунные состояния PBC, SARD, neurological and autoimmune conditions
	Цитоплазматический плотный мелкогранулярный AC-19 Dense fine speckled (AC-19)	Гомогенное свечение цитоплазмы Homogeneous	PL-7, PL-12, рибосомальный белок Р PL-7, PL-12, ribosomal P proteins	«Антисинтетазный синдром», ПМ/ДМ, СКВ, ювенильная СКВ, нейропсихиатрическая СКВ "Anti-synthetase syndrome", PM/DM, SLE, juvenile SLE, neuropsychiatric SLE
	Цитоплазматический мелкогранулярный AC-20 Fine speckled (AC-20)	Гранулярное свечение цитоплазмы Speckled	Jo-1/гистидил-тРНК-синтаза Jo-1/histidyl-tRNA synthetase	«Антисинтетазный синдром», ПМ/ДМ, локальная ССД, идиопатический плевральный выпот "Anti-synthetase syndrome", PM/DM, limited SSc, idiopathic pleural effusion

Таблица 4 (окончание)
Table 4 (continued)

Тип свечения Pattern	Синоним Synonyme	Ассоциация с антигеном Association with antigen	Ассоциации с заболеванием Association with disease
Митохондриальный/ ретикулярный AC-21 Reticular/AMA AC-21	Митохондриально-подобное свечение цитоплазмы Mitochondrion-like	PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E1α субъединица PDC, E3BP/белок X PDC-E2/M2, BCOADC-E2, OGDC-E2, E1 α subunit of PDC, E3BP/protein X	Чаще при ПБЦ, ССД, редко при ДБСТ Common in PBC, SSc, rare in other SARD
Полярное свечение/комплекс Гольджи в цитоплазме AC-22 Polar/Golgi-like AC-22	Нет None	Гиантин/ макро-гольджин, гольджин-95/GM130, гольджин-160, гольджин-97, гольджин-245 Giantin/ macrogolgin, golgin-95/GM130, golgin-160, golgin-97, golgin-245	Редко при СШ, СКВ, РА, СЗСТ, гранулематозе Вегенера, идиопатической мозжечковой атаксии, паранеопластической мозжечковой дегенерации, вирусных инфекциях Rare in SJS, SLE, RA, MCTD, GPA, idiopathic cerebellar ataxia, paraneoplastic cerebellar degeneration, viral infections
Палочки и кольца AC-23 Rods and rings AC-23	Нет None	IMPDH2	Пациенты с ХГС после ИФН/рибавирин терапии, редко СКВ, тиреоидит Хашимото и здоровые доноры HCV patients post-IFN/ribavirin therapy, rare in SLE, Hashimoto's and healthy controls

Примечание. СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ДБСТ - диффузные болезни соединительной ткани, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, СШ – синдром Шегрена, СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, ХГС – хронический гепатит С.

Note. MCTD, mixed disease of connective tissue; SARD, systemic autoimmune rheumatic disease; PBC, primary biliary cirrhosis; SJS, Sjogren's syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis, HCV, chronic hepatitis C.

типом свечения, включают PL-7 или PL-12 при полимиозите/дерматомиозите, рибосомальные Р-белки при СКВ (с нейropsychиатрическими проявлениями) и аутоиммунном гепатите. Следует отметить, что определение АНФ не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для выявления антител к данным антигенам, поэтому для их идентификации необходимо проведение дополнительного тестирования. В случае цитоплазматического мелкогранулярного/гранулярного свечения (AC-20) мелкие гранулы рассеяны в цитоплазме на фоне плотного гранулярного или однородного свечения. Данное окрашивание обусловлено антителами, направленными против аминоксил-тРНК-синтетазы, преимущественно Jo-1 (гистидил-тРНК синте-

таза). Основными клиническими ассоциациями этого типа свечения являются полимиозит/дерматомиозит и «антисинтетазный синдром», который проявляется миозитом, интерстициальной болезнью легких, артритом, синдром Рейно.

Цитоплазматический митохондриальный тип свечения (AC-21) представляет собой характерное крупногранулярное нитевидное свечение, простирающееся по цитоплазме от ядерной оболочки до клеточной мембраны. Основными антигенами антимиохондриальных антител являются пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК-E2), 2-оксокислотный дегидрогеназный комплекс с разветвленной цепью, 2-оксо-глутаратдегидрогеназный комплекс, E1 α -субъединицы ПДК и E3-связывающие белки (E3СБ) [27]. Антицентро-

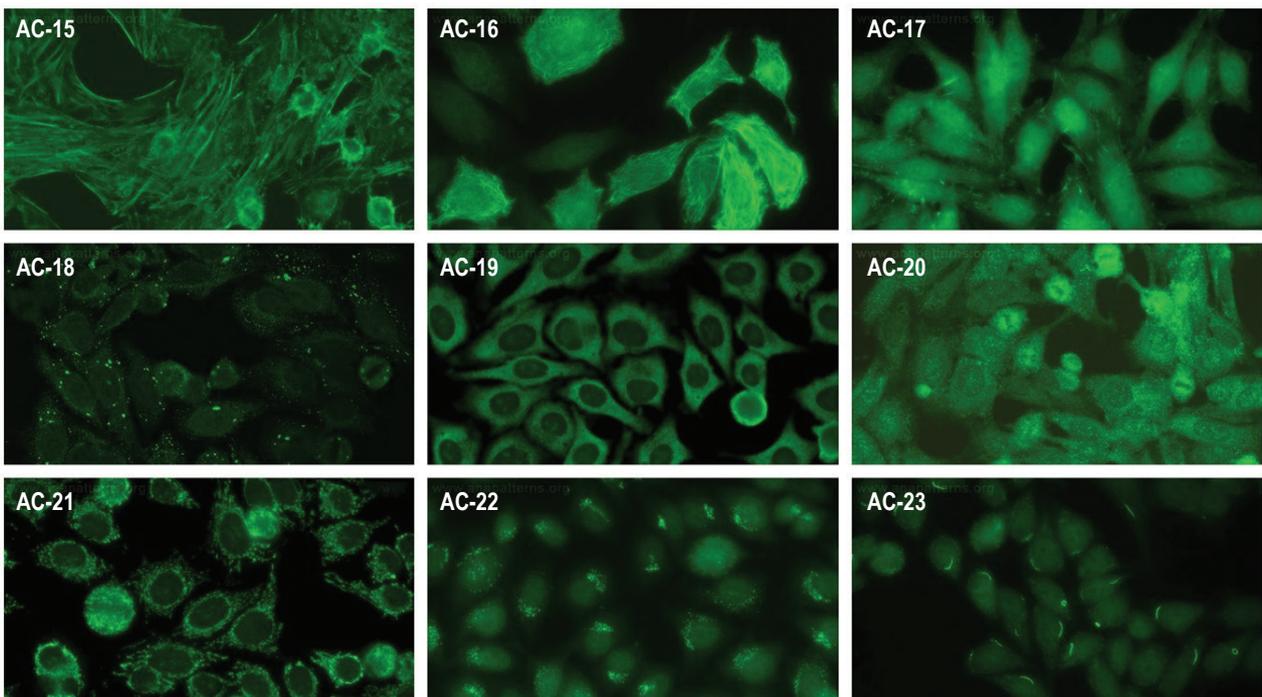


Рисунок 8. Цитоплазматические типы свечения (ИИФ, клеточная линия HEp-2)

Figure 8. Cytoplasmic patterns (IIF, HEp-2 cell substrates)

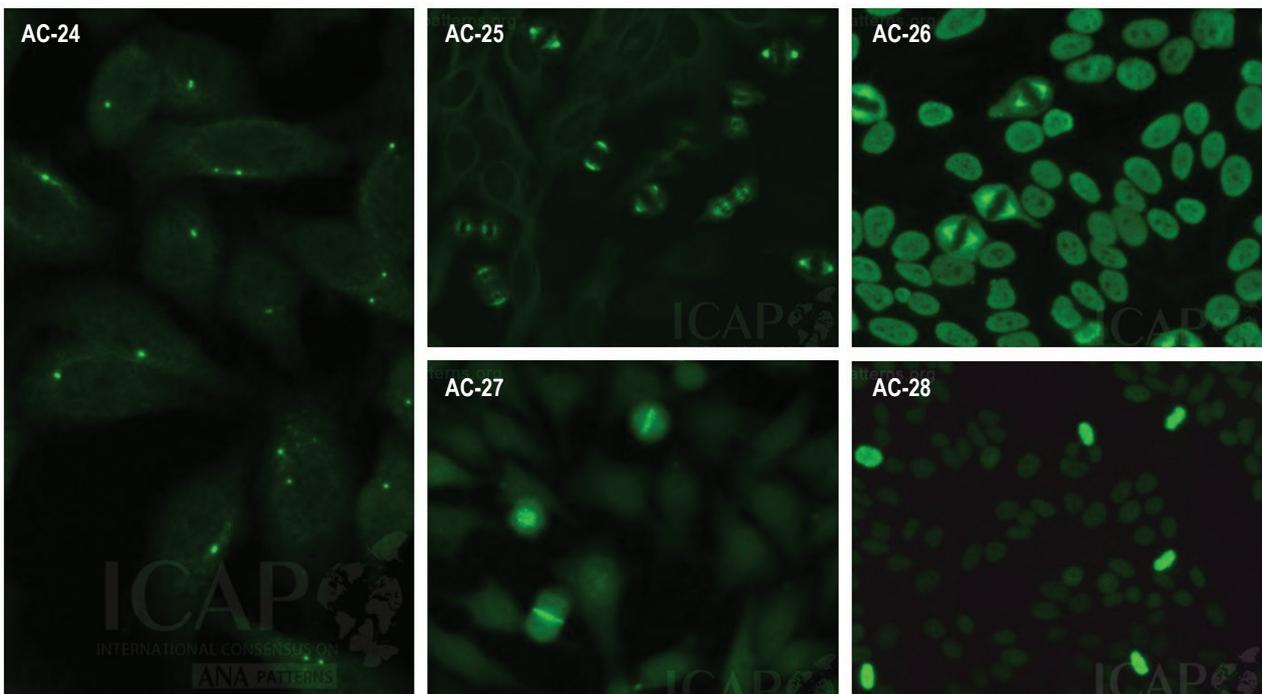


Рисунок 9. Митотические типы свечения (ИИФ, клеточная линия HEp-2)

Figure 9. Mitotic patterns (IIF, HEp-2 cell substrates)

мерные антитела, анти-Sp100 антитела, антитела к ядерной мембране и антитела к GW тельцам организма могут быть иногда выявлены в сочетании с антимитохондриальными антителами (АМА).

АМА и анти-Sp100 антитела ассоциированы с первичными билиарным циррозом и могут выявляться за несколько лет или даже десятилетий до начала заболевания. Сочетание АМА с антицен-

ТАБЛИЦА 5. МИТОТИЧЕСКИЕ ТИПЫ СВЕЧЕНИЯ: СИНОНИМЫ, АНТИГЕННЫЕ МИШЕНИ, КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИИИ
TABLE 5. SYNONYMS FOR MITOTIC PATTERNS AND ASSOCIATION WITH SPECIFIC ANTIGENS AND DISEASES

Тип свечения Pattern	Синоним Synonyme	Ассоциация с антигеном Antigen association	Ассоциации с заболеванием Disease association
Цетросомы AC-24 Centrosome AC-24	Свечение центриолей Centrioles	Перицентрин, нинеин, Cep250, Cep110 Pericentrin, ninein, Cep250, Cep110, enolase	Редко при ССД, синдроме Рейно, инфекциях (вирусы и микоплазмы) Rare in SSc, Raynaud's phenomenon, infections (viral and mycoplasma)
Веретено деления AC-25 Spindle fibers AC-25	MSA-2	HsEg5	Редко при ССД, СКВ, других ДБСТ Rare in SjS, SLE, other SARD
NuMA-подобный AC-26 NuMA-like AC-26	MSA-1	Центрофилин Centrophilin	СКВ, ССД, другие SjS, SLE, other
Межклеточный мостик AC-27 Intercellular bridge AC-27	Свечение межзональной области, свечение телец Флемминга Stem body, midbody	Aurora kinase B, CENP-E, MSA-2, KIF-14, MKLP-1	Редко при ССД, синдроме Рейно, онкологии Rare in SSc, Raynaud's phenomenon, malignancy
Оболочка митотической хромосомы AC-28 Mitotic chromosome coat AC-28	Свечение белка хромосомной оболочки/ антигена митотической клетки/свечение аутоантигена митотической хромосомы Chromosome coat protein, dividing cell antigen, mitotic chromosome autoantigen (MCA)	Модифицированный гистон H3, MCA-1 Modified histone H3, MCA-1	Редко при дискоидной красной волчанке, хроническом лимфоцитарном лейкозе, ССД и ревматической полимиалгии Rare in discoid lupus erythematosus, chronic lymphocytic leukemia, SjS, and polymyalgia rheumatica

Примечание. ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, ДБСТ – диффузные заболевания соединительной ткани.

Note. SSc, systemic sclerosis; SLE, systemic lupus erythematosus; SARD, systemic autoimmune rheumatic diseases; SjS, Sjogren's syndrome.

тромерными антителами является индикатором имеющейся или развивающейся лимитированной кожной формы системной склеродермии.

Полярный тип свечения цитоплазмы (AC-22) характеризуется гранулярным окрашиванием перинуклеарно расположенного комплекса, имеющего вид «свернутой ленты», с полярным расположением в цитоплазме клетки. Известными аутоантигенами при данном типе свечения являются гигантин/макрогальджин, гольджин-95/GM130, гольджин-160, гольджин-97 и гольджин-245 [29, 30].

При выявлении типа свечения палочки и кольца (AC-23) на HEp-2 клетках наблюдается одна или две окрашенные палочковидные или кольцевидные структуры в цитоплазме клетки, основным аутоантигеном которых является инозинмонофосфатдегидрогеназа 2 (IMPDH2) [21]. Появление аутоантител, индуцирующих данный тип све-

чения, обусловлено терапией α -интерфероном и рибавирином при гепатите С.

Митотические типы свечения

Типы свечения, которые характеризуются окрашиванием клеточных структур, возникающих во время митоза, классифицируются как митотические (рис. 9). В то же время некоторые типы свечения, окрашивающие другие клеточные компоненты, также классифицируются как митотические типы свечения, если они приводят к характерному свечению митотических структур. Так, центросомы (AC-24) легко распознаются как два ярких пятна в митотической клетке, обычно выровненные по противоположным сторонам метафазной пластинки, но в интерфазных клетках они выглядят как одно менее яркое и менее специфичное пятно в цитоплазме. NuMA-подобное свечение (AC-26) характеризуется как интенсивное и характерное окрашивание перицентриолярной области и митотического верете-

на, а также пятнистое окрашивание интерфазных ядер. Ассоциированные с митотическими типами свечения аутоантигены и заболевания приведены в таблице 5.

Заключение

В данной статье мы представили все аспекты работы Международной Согласительной группы по типам свечения АНФ, начиная с 2014 года, которые были адаптированы для использования в русскоговорящих странах. Номенклатура ICAP является естественным продолжением международных рекомендаций по тестированию АНА 2014 года [1]. Использование единой номенклатуры позволяет стандартизировать выдачу ре-

зультатов исследования АНФ между различными лабораториями и, кроме того, обеспечить их перевод на различные языки мира. Информация о клинической значимости и антигенной специфичности типов свечения АНФ может быть использована в клинической практике, а также для улучшения диагностических и классификационных критериев. Анализ выявленных типов свечения АНФ позволяет спланировать дальнейшее серологическое тестирование для уточнения антигенной специфичности АНА. Таким образом, стандартизация распознавания типов свечения АНФ способствует улучшению диагностики и тактики дальнейшего серологического обследования пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями.

Список литературы / References

1. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., Sack U., Witte T., Herold M., Bossuyt X., Musset L., Cervera R., Plaza-Lopez A., Dias C., Sousa M.J., Radice A., Eriksson C., Hultgren O., Viander M., Khamashta M., Regenass S., Andrade L.E.C., Wiik A., Tincani A., Rönnelid J., Bloch D.B., Fritzler M.J., Chan E.K.L., Garcia-De La Torre I., Konstantinov K.N., Lahita R., Wilson M., Vainio O., Fabien N., Sinico R.A., Meroni P.L., Shoenfeld Y. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2014., Vol. 73, no. 1, pp. 17-23.
2. Alarcon-Segovia D., Cardiel M.H. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J. Rheumatol.*, 1989, pp. 328-334.
3. Andrade L.E., Chan E.K., Raska I., Peebles C.L., Roos G., Tan E.M. Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body: immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin. *J. Exp. Med.*, 1991, Vol. 173, no. 6, pp. 1407-1419.
4. Andrade L.E., Tan E.M., Chan E.K. Immunocytochemical analysis of the coiled body in the cell cycle and during cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, Vol. 90, no. 5, pp. 1947-1951.
5. Angeles-Han S.T., Pelajo C.F., Vogler L.B., Rouster-Stevens K., Kennedy C., Ponder L., McCracken C., Lopez-Benitez J., Drews-Botsch C., Prahald S. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) registry. *J. Rheumatol.*, 2013, Vol. 40, no. 12, pp. 2088-2096.
6. Arnett F.C., Targoff I.N., Mimori T., Goldstein R., Warner N.B., Reveille J.D. Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis. *Arthritis Rheum.*, 1996, Vol. 39, no. 9, pp. 1507-1518.
7. Basu A., Sanchez T.W., Casiano C.A. DFS70/LEDGFp75: an enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 116. doi: 10.3389/fimmu.2015.00116.
8. Brouwer R. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, Vol. 60, no. 2, pp. 116-123.
9. Ceribelli A., Fredi M., Taraborelli M., Cavazzana I., Franceschini F., Tincani A., Ross S.J., Pauley B.A., Chan E.K.L., Satoh M. Anti-MJ/NXP-2 antibodies are the most common specificity in a cohort of adult caucasian patients with dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, Vol. 71, no. 2, R97. doi: 10.1186/ar3822.
10. Chan E.K.L., Damoiseaux J., Carballo O.G., Conrad K., de Melo Cruvinel W., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J., Garcia-De La Torre I., Herold M., Mimori T., Satoh M., von Mühlen C.A., Andrade L.E.C. Report of the First International Consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014-2015. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 41. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412.
11. Chan E.K.L., Damoiseaux J., de Melo Cruvinel W., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J., Garcia-De La Torre I., Herold M., Mimori T., Satoh M., von Mühlen C.A., Andrade L.E.C. Report on the second International Consensus on ANA pattern (ICAP) workshop in Dresden 2015. *Lupus*, 2016, vol. 25, no. 8, pp. 797-804.
12. Covini G., Carcamo W.C., Bredi E., von Mühlen C.A., Colombo M., Chan E.K.L. Cytoplasmic rods and rings autoantibodies developed during pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Antivir. Ther.*, 2011, Vol. 17, no. 5, pp. 805-811.
13. Francescantonio P.L.C., de Melo Cruvinel W., Dellavance A., Andrade L.E.C., HurTaliberti B., von Mühlen C.A., Bichara C.D.A., Bueno C., Mangueira C.L.P., Carvalho D.G., de O. Bonfá E.S.D., de Almeida Brito F., e Araújo F.I., Rêgo J., Pereira K.M.C., dos Anjos L.M.E., de Fatima Bissoli M., Santiago M.B., Maluf N.Z., Alvarenga R.R., Neves S.P.F., Valim V., dos Santos W.S. IV Brazilian guidelines for autoantibodies on HEp-2 cells. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2014, Vol. 54, no. 1, pp. 44-50.
14. Fritzler M.J., Chan E.K.L. The discovery of GW bodies. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, no. 768, pp. 5-21.

15. Ghirardello A., Zampieri S., Tarricone E., Iaccarino L., Bendo R., Briani C., Rondinone R., Sarzi-Puttini P., Todesco S., Doria A. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity*, 2006, Vol. 39, no. 3, pp. 217-221.
16. Grygiel-Górniak B., Rogacka N., Rogacki M., Puszczewicz M. Antinuclear antibodies in autoimmune and allergic diseases. *Reumatologia*, 2017, Vol. 55, no. 6, pp. 298-304.
17. Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marzioni M., Schramm C. EASL Clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.*, 2017, Vol. 67, no. 1, pp. 145-172.
18. Hsu T.-C., Tsay G.J., Chen T.-Y., Liu Y.-C., Tzang B.-S. Anti-PCNA autoantibodies preferentially recognize C-terminal of PCNA in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, Vol. 144, no. 1, pp. 110-116.
19. Kang S.Y., Lee W.-I. Clinical significance of dense fine speckled pattern in anti-nuclear antibody test using indirect immunofluorescence method. *Korean J. Lab. Med.*, 2009, Vol. 29, no. 2, 145. doi: 10.3343/kjlm.2009.29.2.145.
20. Keppeke G.D., Satoh M., Ferraz M.L.G., Chan E.K.L., Andrade L.E.C. Temporal evolution of human autoantibody response to cytoplasmic rods and rings structure during anti-HCV therapy with ribavirin and interferon- α . *Immunol. Res.*, 2014, Vol. 60, no. 1, pp. 38-49.
21. Li Q.-Z., Karp D.R., Quan J., Branch V.K., Zhou J., Lian Y., Chong B.F., Wakeland E.K., Olsen N.J. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res. Ther.*, 2011, Vol. 13, no. 2, R38. doi: 10.1186/ar3271.
22. Mahler M., Fritzier M.J. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, Vol. 2012, pp. 1-6.
23. Mahler M., Parker T., Peebles C.L., Andrade L.E., Swart A., Csrbone Y., Villalta F.D., Bizzarro N., Hanly J.G., Fritzier M.J. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J. Rheumatol.*, 2012, Vol. 39, no. 11, pp. 2104-2110.
24. Mosca M., Neri R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999, Vol. 17, no. 5, pp. 615-620.
25. Moser J.J., Fritzier M.J. Relationship of other cytoplasmic ribonucleoprotein bodies (cRNPB) to GW/P bodies. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, no. 768, pp. 213-242.
26. Muro Y., Sugiura K., Morita Y., Tomita Y. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. *Lupus*, 2008, Vol. 17, no. 3, pp. 171-176.
27. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.*, 2014, Vol. 34, no. 3, pp. 334-340.
28. Nilsson B.O., Skogh T., Ernerudh J., Johansson B., Löfgren S., Wikby A., Dahle C. Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *Autoimmun.*, 2006, Vol. 27, no. 4, pp. 281-288.
29. Nozawa K., Fritzier M.J., Chan E.K.L. Unique and shared features of Golgi complex autoantigens. *Autoimmun. Rev.*, 2005, Vol. 4, no. 1, pp. 35-41.
30. Nozawa K., Fritzier M.J., von Muhlen C.A., Chan E.K.L. Giantin is the major Golgi autoantigen in human anti-Golgi complex sera. *Arthritis Res. Ther.*, 2004, Vol. 6, no. 2, pp. R95-R102.
31. Ochs R.L., Muro Y., Si Y., Ge H., Chan E.K.L., Tan E.M. Autoantibodies to DFS 70 kd/transcription coactivator p75 in atopic dermatitis and other conditions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 105, no. 6, pp. 1211-1220.
32. Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S., Magder L.S. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2012, Vol. 64, no. 8, pp. 2677-2686.
33. Raška I., Ochs R.L., Andrade L.E.C., Chan E.K.L., Burlingame R., Peebles C., Gruol D., Tan E.M. Association between the nucleolus and the coiled body. *J. Struct. Biol.*, 1990, Vol. 104, no. 1-3, pp. 120-127.
34. Satoh M., Chan J.Y.F., Ross S.J., Ceribelli A., Cavazzana I., Franceschini F., Li Y., Reeves W.H., Sobel E.S., Chan E.K.L. Autoantibodies to survival of motor neuron complex in patients with polymyositis: immunoprecipitation of D, E, F, and G proteins without other components of small nuclear ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.*, 2011, Vol. 63, no. 7, pp. 1972-1978.
35. Shen C.-Y., Hsieh S.-C., Yu C.-L., Wang J.-Y., Lee L.-N., Yu C.-J. Autoantibody prevalence in active tuberculosis: reactive or pathognomonic? *BMJ Open*, 2013, Vol. 3, no. 7, e002665. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002665.
36. Shiboski S.C., Shiboski C.H., Criswell L.A., Baer A.N., Challacombe S., Lanfranchi H., Schiødt M., Umehara H., Vivino F., Zhao Y., Dong Y., Greenspan D., Heidenreich A.M., Helin P., Kirkham B., Kitagawa K., Larkin G., Li M., Lietman T., Lindegaard J., McNamara N., Sack K., Shirlaw P., Sugai S., Vollenweider C., Whitcher J., Wu A., Zhang S., Zhang W., Greenspan J.S., Daniels T.E. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2012, Vol. 64, no. 4, pp. 475-487.
37. Siriwardhane T., Krishna K., Ranganathan V., Jayaraman V., Wang T., Bei K., Rajasekaran J.J., Krishnamurthy H. Exploring systemic autoimmunity in thyroid disease subjects. *J. Immunol. Res.*, 2018, 2018, 6895146. doi: 10.1155/2018/6895146.
38. Soltész P., Veres K., Lakos G., Kiss E., Muszbek L., Szegedi G. Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients. *Lupus*, 2003, Vol. 12, no. 4, pp. 302-307.

39. Steiner G., Smolen J. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res.*, 2002, *Suppl. 2*, pp. 1-5.
40. Sternsdorf T., Guldner H.H., Szostecki C., Grotzinger T., Will H. Two Nuclear dot-associated proteins, Pml and Sploo, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand. J. Immunol.*, 1995, *Vol. 42*, no. 2, pp. 257-268.
41. Stinton L.M., Myers R.P., Coffin C.S., Fritzier M.J. Clinical associations and potential novel antigenic targets of autoantibodies directed against rods and rings in chronic hepatitis C infection. *BMC Gastroenterol.*, 2013, *Vol. 13*, 50. doi: 10.1186/1471-230X-13-50.
42. Stinton L.M., Swain M., Myers R.P., Shaheen A.A., Fritzier M.J. Autoantibodies to GW bodies and other autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2011, *Vol. 163*, no. 2, pp. 147-156.
43. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Serology in autoimmune hepatitis: a clinical-practice approach. *Eur. J. Intern. Med.*, 2018, no. 48, pp. 35-43.
44. Vaglio A., Grayson P.C., Fenaroli P., Gianfreda D., Boccaletti V., Ghiggeri G.M., Moroni G. Drug-induced lupus: Traditional and new concepts. *Autoimmun. Rev.*, 2018, *Vol. 17*, no. 9, pp. 912-918.
45. Vázquez-Abad D., Rothfield N.F. Sensitivity and specificity of anti-Jo-1 antibodies in autoimmune diseases with myositis. *Arthritis Rheum.*, 1996, *Vol. 39*, no. 2, pp. 292-296.
46. Vlagea A., Falagan S., Gutiérrez-Gutiérrez G., Moreno-Rubio J., Merino M., Zambrana F., Casado E., Sereno M. Antinuclear antibodies and cancer: a literature review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2018, *Vol. 127*, pp. 42-49.
47. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson, Baron M., Tyndall A., Matucci-Cerinic M., Naden R.P., Medsger T.A., Carreira P.E., Riemekasten G., Clements P.J., Denton C.P., Distler O., Allanore Y., Furst D.E., Gabrielli A., Mayes M., Dvan Laar J.M., Seibold J.R., Czirjak L., Steen V.D., Inanc M., Kowal-Bielecka O., Müller-Ladner U., Valentini G., Veale D.J., Vonk M.C., Walker U.A., Chung L., Collier D.H., Csuka M.E., Fessler B.J., Guiducci S., Herrick A., Hsu V.M., Jimenez S., Kahaleh B., Merkel P.A., Sierakowski S., Silver R.M., Simms R.W., Varga J., Pope J.E. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*, 2013, *Vol. 65*, no. 11, pp. 2737-2747.
48. Vonmuhlen C.A., Chan E.K.L., Peebles C.L., Imai H., Kiyosawa K., Tan E.M. Non-muscle myosin as target antigen for human autoantibodies in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, *vol. 100*, no. 1, pp. 67-74.

Авторы:

Ткаченко О.Ю. — врач клинической лабораторной диагностики, НМЦ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лапин С.В. — к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Мазинг А.В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Tkachenko O. Yu., Doctor for Clinical Laboratory Diagnostics, Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Lapin S.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mazing A.V., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 02.06.2020
Принята к печати 25.06.2020

Received 02.06.2020
Accepted 25.06.2020