

**ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕМЛЕКЕТТІК
ФАРМАЦЕВТИКА АКАДЕМИЯСЫ**



**ЖНО - КАЗАХСТАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

СРИ

**Тема: СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Выполнила: Мынбаева Д.

Группа: 701 ТКБ

Проверила: Карабасова Б.К

Иммуновоспалительные заболевания

(immune-mediated inflammatory diseases – IMID)

Гетерогенная группа клинически разнородных заболеваний с общими механизмами патогенеза, характеризующимися сочетанием процессов **аутовоспаления и аутоиммунитета**, связанных с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды дефектами активации врожденного и приобретенного иммунного ответа.



- Этиология не известна
- Общие триггерные факторы (курение, инфекции и др.)
- Общие факторы генетической предрасположенности, семейная агрегация
- Частое развития нескольких иммуновоспалительных заболеваний у одного больного
- Высокая коморбидность (атеросклероз, инфекция, остеопороз, лимфопролиферативные заболевания)
- Эффективность глюкокортикоидов

**Частота в популяции 5-7%
(более 100 нозологических форм)**

Иммуновоспалительные заболевания: механизмы

Аутоиммунитет —

патологический процесс, связанный с активацией *приобретенного иммунитета*.

Основан на aberrantном ответе дендритных клеток, В- и Т-лимфоцитов в первичных и вторичных иммунных органах, ведущему к нарушению толерантности и развитию иммунных реакций против нативных белков (ауантигенов) собственных тканей. Характеризуется образованием аутоантител и сенсibilизированных Т-лимфоцитов.



Пауль Эрлих

«**Horror autotoxicus**»

Иммуновоспалительные заболевания: механизмы



Илья Мечников

Аутовоспаление —

патологический процесс, связанный с локальными тканевыми факторами, ведущий к активации **врожденного иммунитета** (макрофагов, нейтрофилов) и развитию тканевого повреждения.

В основе этого открытия лежат работы Мечникова о способности фагоцитирующих клеток вызывать воспалительные реакции в тканях в ответ на чужеродный антиген в отсутствие сывороточных факторов (аутоантител).

Континуум иммуновоспалительных болезней

Аутовоспалительно-аутоиммунный континуум

Редкие моногенные аутовоспалительные заболевания

- Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)
- Периодический синдром, ассоциированный с ФНО- рецептором (TRAPS)
- Гипер IgD синдром (HIDS)
- Пиогенный стерильный артрит (PAPA)
- Хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит (CMRO)
- Синдром Blau (увеит)

Полигенные аутовоспалительные заболевания

- Болезнь Крона, язвенный колит
- **Остеоартроз**
- **Подагра/псевдоподагра/другие кристаллические артриты**
- **Некоторые формы реактивного и псориатического артритов**
- **Гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу**
- Идиопатический увеит
- Угри и заболевания, ассоциированные с угрями
- Некоторые неврологические заболевания: энцефаломиелит и др.
- Узловатая эритема, саркоидоз

Аутовоспалительно-аутоиммунные заболевания (связанные с классом I ГКГ)

- **Анкилозирующий спондилит**
- **Псориаз/псориатический артрит**
- **Болезнь Бехчета**
- **Системный ювенильный идиопатический артрит (болезнь Стилла)**
- **Увеит (HLA-B27)**
- **Рассеянный склероз**

Классические полигенные аутоиммунные заболевания
(органонеспецифические и органоспецифические)

- **Ревматоидный артрит**
- **Системная красная волчанка**
- **Синдром Шегрена**
- **АНЦА – васкулиты**
- **Дерматомиозит**
- **Полимиозит**
- **Системная склеродермия**
- **Аутоиммунный увеит**

- Целиакия
- Первичный билиарный цирроз
- ХАГ
- Аутоиммунный гастрит/пернициозная анемия
- Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
- Болезнь Аддисона
- Синдром Гудпасчера
- Миастения Гравис
- Диабет типа 1
- Пузырчатка; Витилиго
- Аутоиммунные цитопении

Редкие моногенные аутоиммунные заболевания

Аутоиммунный пимфопролиферативный синдром (ALPS)
Связанная с X хромосомой иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия (IPEX)
Синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APCED)

АУТОИММУННЫЕ РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ



СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА



СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ



СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ



АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ



Лабораторные биомаркеры ревматических заболеваний

АУТОАНТИТЕЛА

РФ, АЦЦП, АНА, АФЛ, АНЦА и др.

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ

СОЭ, СРБ, САА, ФЕРРИТИН, КАЛЬПРОТЕКТИН, ПРОКАЛЬЦИТОНИН

ЦИТОКИНЫ

ФНО- α , рФНОР1, ИЛ-1, ИЛ1-ра, ИЛ-2, ИЛ-2Р, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-23, ИФН γ , VEGF, рCD40L, ХЕМОКИНЫ, АДИПОКИНЫ

СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

CD3+, CD4+, CD8+, HLA-DR+, CD19+, CD56+, CD4+25+Foxp3+, CD69+

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ: IgG, IgG4, IgM, IgA
КРИОГЛОБУЛИНЫ

КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА

C1q, C3, C4 C1-ингибитор, C5b-9, C3b, C4d

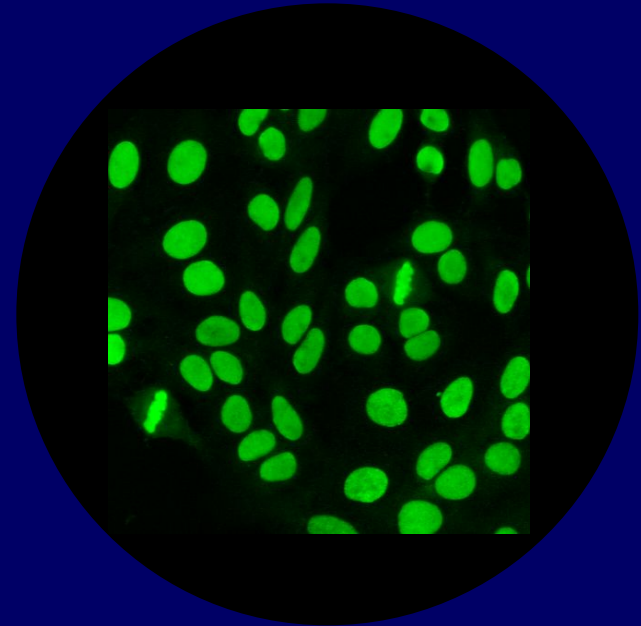
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

HLA (B27, DR4 и др.)

МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

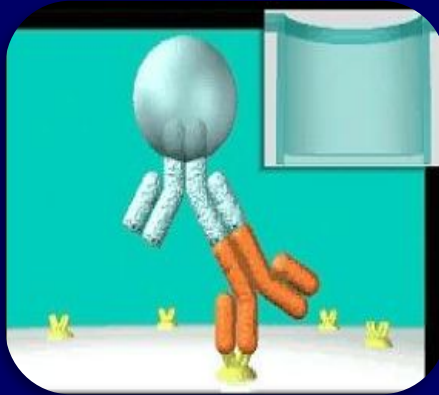
CROSS LAPS, ОСТЕОКАЛЬЦИН, CARTILAPS, OPG, RANKL, ВАР, COMP, PINP

Непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ)



АНФ, антитела к дсДНК (с *Crithidia Luciliae*), АНЦА, АSМА, антикардиальные антитела и др.

Иммуноферментный анализ (ИФА)



Аутоантитела

**Цитокины, хемокины,
факторы роста**

**Маркеры дисфункции
эндотелия**

**Маркеры хрящевого и
костного метаболизма**

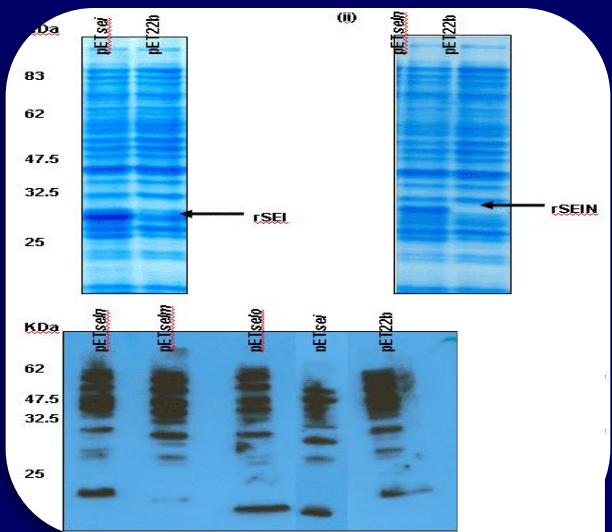
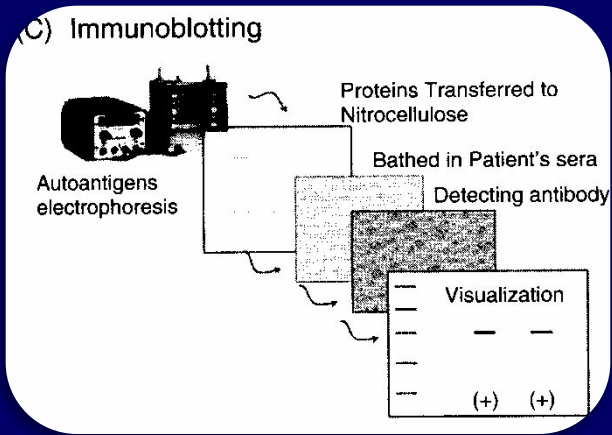
Другие биомаркеры

ИММУНОДОТ



Аутоантитела

ИММУНОБЛОТ



Аутоантитела

Лазерная нефелометрия



СРБ, САА

Иммуноглобулины

Компоненты комплемента

Ревматоидный фактор

Антистрептолизин-О

Иммунохемилюминисценция



Цитокины

Прокальцитониновый тест

АЦЦП

Маркеры хрящевого и костного
метаболизма

Витамин D

Гормоны

Гомоцистеин

NT-proBNP

Проточная цитометрия



**Субпопуляции лимфоцитов
периферической крови**

ПЦР в реальном времени



мРНК:
ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17,
ИФН- γ , ИЛ-15, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-2

HLA B27



ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ РЗ

Острофазовые белки

Bio-Plex Pro Human Acute Phase 5-Plex Panel, 1 x 96-well, includes coupled beads, detection antibodies, and standards for the detection of ferritin, fibrinogen, procalcitonin, serum amyloid A, tissue plasminogen activator

Bio-Plex Pro Human Acute Phase 5-Plex Panel, 10 x 96-well

Bio-Plex Pro Human Acute Phase 4-Plex Panel, 1 x 96-well, includes coupled beads, detection antibodies, and standards for the detection of α -2-macroglobulin, CRP, haptoglobin, serum amyloid P

Bio-Plex Pro Human Acute Phase 4-Plex Panel, 10 x 96-well

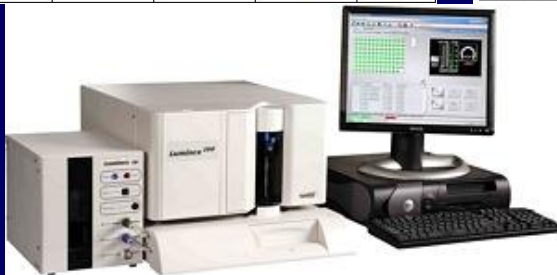
Цитокины хемокины и факторы роста

Group I	8-Plex A Panel (171-A11080)	9-Plex B Panel (171-A11100)	Th1/Th2 Panel (171-A11081)	17-Plex Panel (171-A11171)	27-Plex Panel (171-A1127)	Available x-Plex Targets*
IL-1 β		•		•	•	•
IL-1ra					•	•
IL-2	•		•	•	•	•
IL-4	•		•	•	•	•
IL-5		•	•	•	•	•
IL-6	•			•	•	•
IL-7		•		•	•	•
IL-8	•			•	•	•
IL-9				•	•	•
IL-10	•		•	•	•	•
IL-12 (p70)		•	•	•	•	•
IL-13		•	•	•	•	•
IL-15				•	•	•
IL-17		•		•	•	•
Basic FGF				•	•	•
Eotaxin				•	•	•
G-CSF		•		•	•	•
GM-CSF	•		•	•	•	•
IFN- γ	•		•	•	•	•
IP-10				•	•	•
MCP-1 (MCAF)		•		•	•	•
MIP-1 α				•	•	•
MIP-1 β		•		•	•	•
PDGF-BB				•	•	•
RANTES				•	•	•
TNF- α	•		•	•	•	•
VEGF				•	•	•

Group II	23-Plex Panel (171-A1123)	Available x-Plex Targets*
IL-1 α	•	•
IL-2R α	•	•
IL-3	•	•
IL-12 (p40)	•	•
IL-16	•	•
IL-18**	•	•
CTACK	•	•
GRO- α	•	•
HGF	•	•
ICAM-1***	•	•
IFN- α 2	•	•
LIF	•	•
MCP-3	•	•
M-CSF	•	•
MIF	•	•
MIG	•	•
β -NGF	•	•
SCF	•	•
SCGF- β	•	•
SDF-1 α	•	•
TNF- β	•	•
TRAIL	•	•
VCAM-1***	•	•

Аутоантитела

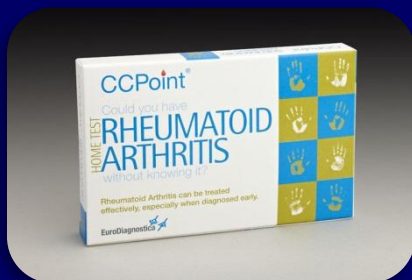
- ANA Screen*
- dsDNA•Chromatin
- Ribosomal Protein P
- SS-A (52 and 60)
- SS-B•Sm•Sm/RNP
- RNP (A and 68)
- Scl-70
- Jo-1
- Centromere B
- ANCA
- aCL, a β 2-GPI



Лабораторная экспресс-диагностика ревматоидного артрита



IgM Pф, АМЦВ



АЦЦП

45 МИН.

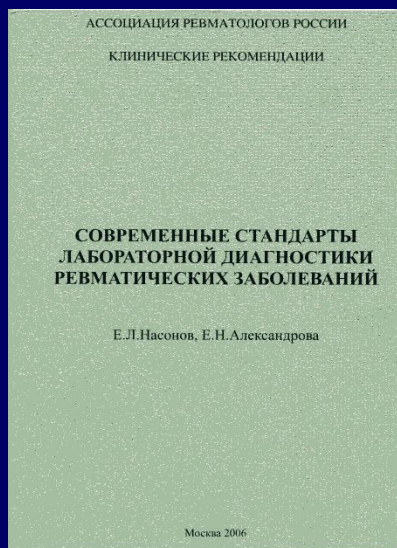


СОЭ

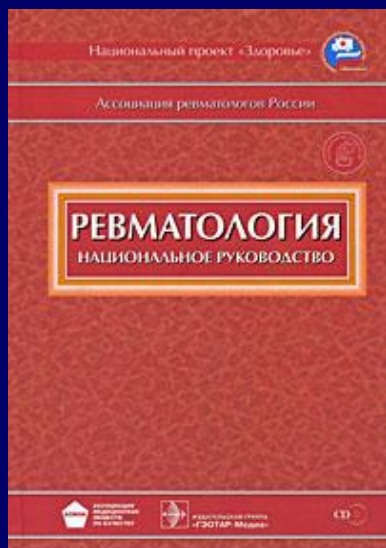


СРБ

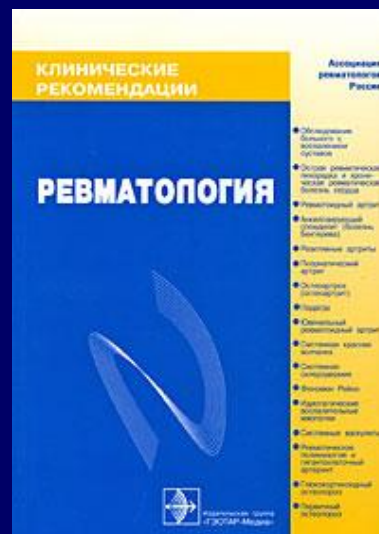
Клинические рекомендации по использованию иммунологических лабораторных тестов в ревматологии



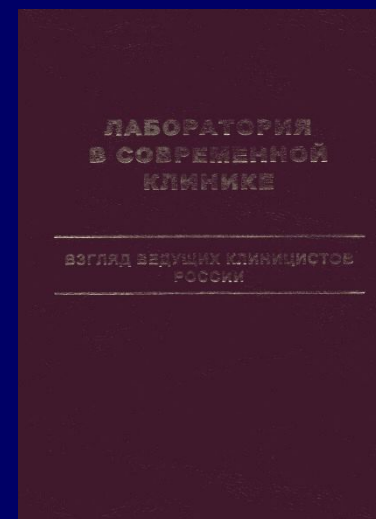
2006



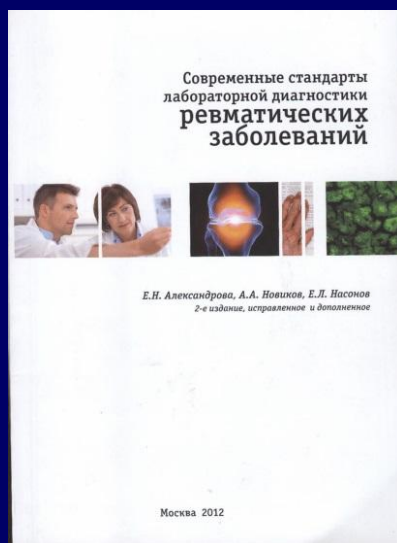
2008



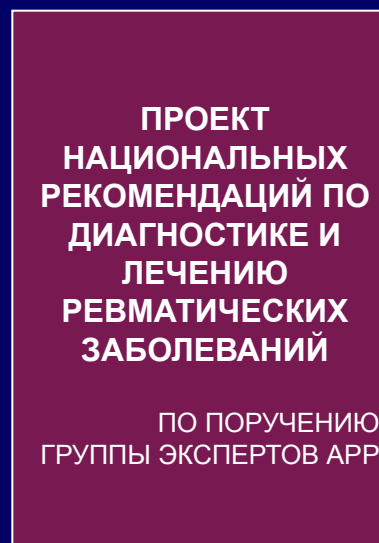
2010



2010



2012



2013

Критерии оценки клинической информативности лабораторных тестов, применяемых в ревматологии

Критерии	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Результат положительный	a – истинно положительный	b – ложно положительный
Результат отрицательный	c – ложно отрицательный	d – истинно отрицательный
Априорная вероятность болезни	$(a+c)/(a+b+c+d)$ = доля больных в обследуемой группе	
Клиническая чувствительность	$a/(a+c)$ = доля истинно положительных результатов в группе больных	
Клиническая специфичность	$d/(b+d)$ = доля истинно отрицательных результатов в группе здоровых	
Предсказательная ценность положительного результата	$a/(a+b)$ = доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов	
Предсказательная ценность отрицательного результата	$d/(c+d)$ = доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов	
Диагностическая эффективность теста	$(a+d)/(a+b+c+d)$ = доля истинных результатов среди всех результатов теста	
Отношение правдоподобия положительного результата теста	$a/(a+c) / b/(b+d)$	
Отношение правдоподобия отрицательного результата теста	$c/(a+c) / d/(b+d)$	

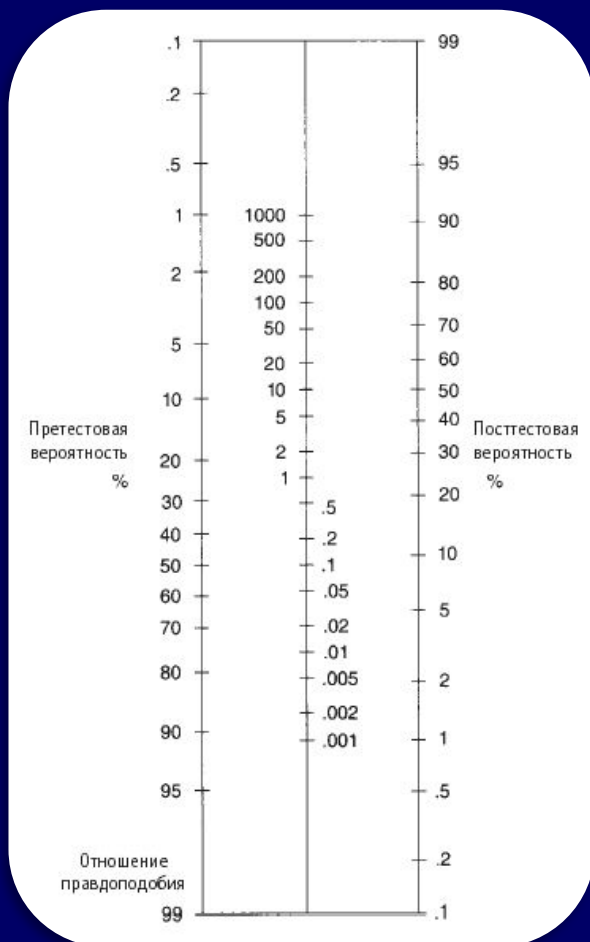
СКРИНИНГОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

ДОЛЖНЫ ОБЛАДАТЬ ВЫСОКОЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ

ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

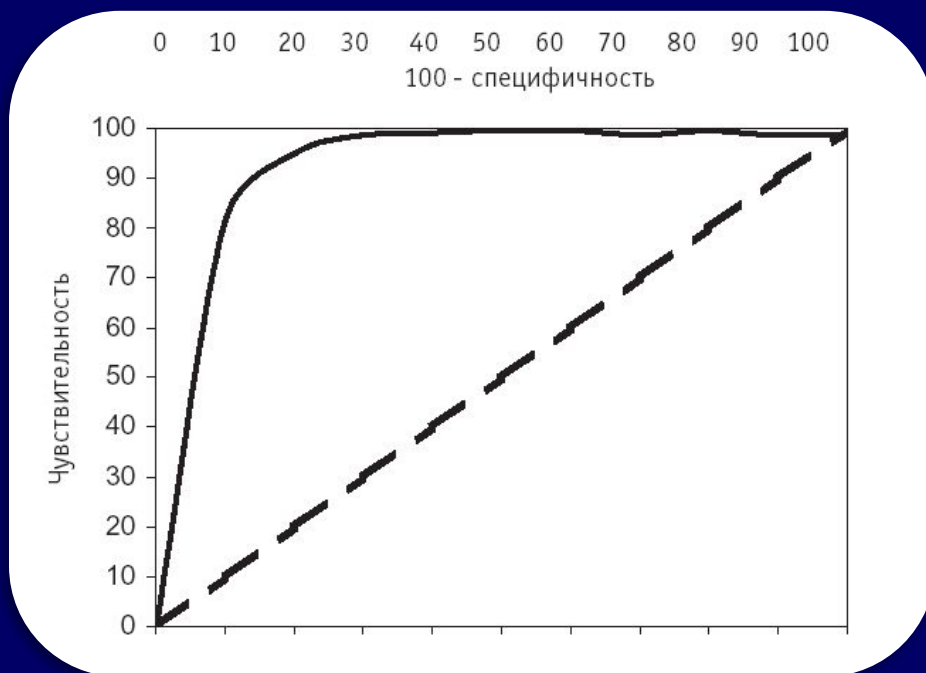
ДОЛЖНЫ ОБЛАДАТЬ ВЫСОКОЙ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ
СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ

Рекомендации американской коллегии ревматологов для оценки клинической информативности лабораторных тестов



ОП+ = чувствительность/1-специфичность
ОП- = 1-чувствительность/специфичность

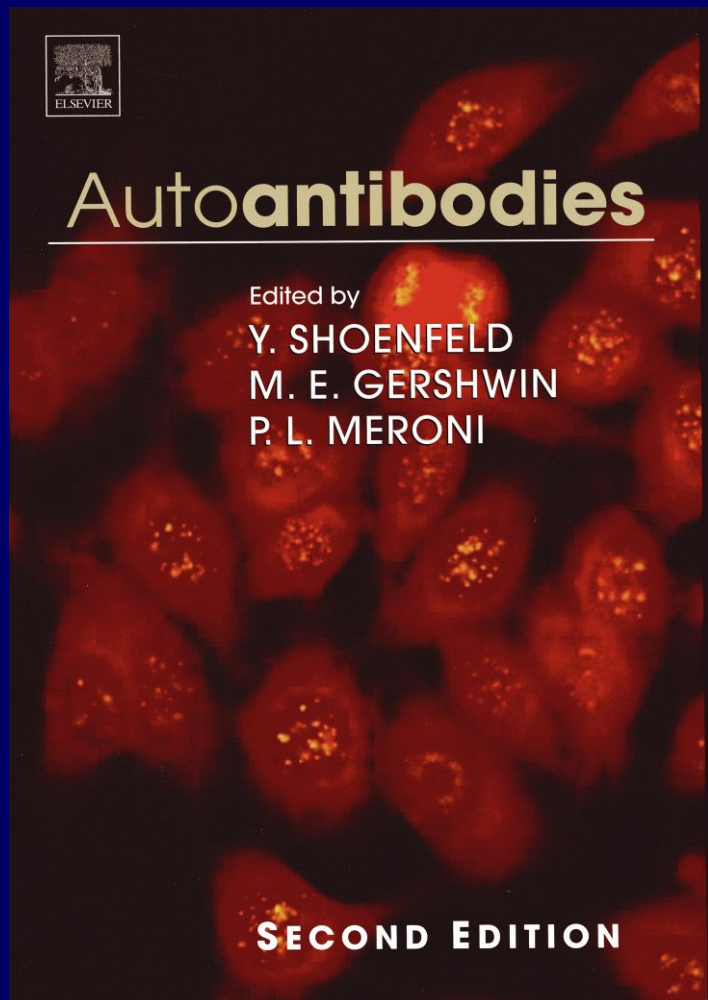
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	ОТНОШЕНИЕ ПРАВДОПОДОБИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ТЕСТА	ОТНОШЕНИЕ ПРАВДОПОДОБИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО РЕЗУЛЬТАТА ТЕСТА
НАИБОЛЕЕ ПОЛЕЗНЫЕ ТЕСТЫ	>5,0	<0,2
ПОЛЕЗНЫЕ ТЕСТЫ	>2,0 и ≤5,0	>0,2 и ≤0,5
НЕ ИМЕЮЩИЕ ПОЛЬЗЫ ТЕСТЫ	≤2,0	>0,5



Характеристическая кривая (ROC-curve)

1. **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ "CUT OFF"**
2. **ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕСТА ПО ПЛОЩАДИ ПОД КРИВОЙ (AUC)**

АУТОАНТИТЕЛА – ОСНОВНОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МАРКЕР АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



- Антинуклеарные (ядерные) антитела
- Антитела при ревматических заболеваниях
- Антинейтрофильные антитела
- Антитела к биологическим факторам и структурам
- Сердечные антитела
- Эндокринные антитела
- Желудочно-кишечные и печеночные антитела
- Гематологические антитела
- Почечные антитела
- Неврологические антитела
- Антитела при заболеваниях кожи
- Антитела при аллергических заболеваниях

*В настоящее время идентифицировано
более 100 видов аутоантител*

Клиническое значение аутоантител

Диагностический критерий ряда системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ)

Характеристика клинико-лабораторных субтипов САРЗ

Оценка активности патологического процесса

Оценка прогноза САРЗ

Предиктивное значение при САРЗ

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКАХ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (I)

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

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКАХ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (II)

- При оценке клинического значения аутоантител необходимо учитывать стойкость и выраженность их гиперпродукции.
- При инфекциях наблюдается умеренное транзиторное образование аутоантител, а при аутоиммунных заболеваниях – стойкая выраженная гиперпродукция.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АУТОАНТИТЕЛ

- Аутоантитела, которые выявляются только при одном заболевании (disease-specific), встречаются крайне редко
- Для аутоиммунных заболеваний характерно одновременное присутствие нескольких типов аутоантител в одной сыворотке, так называемый «профиль аутоантител»
- Оценка профиля аутоантител существенно увеличивает диагностическую ценность определения аутоантител
- Неспецифические нарушения иммунитета (гипериммуноглобулинемия, снижение концентрации комплемента и др.), лимфопения, ускорение СОЭ могут косвенно указывать на развитие системного ревматического заболевания (показания для определения аутоантител)

Стандартные профили аутоантител для диагностики САРЗ

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

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ САРЗ

ДИАГНОЗ	АНА-НИФ	андНК	aSm	aU ₁ РНП	aSSA/SSB	aScl-70	aJo-1	ariboРНП	АНЦА-НИФ	МРО-АНЦА	PR3-АНЦА	акЛ	aβ ₂ -ГПИ	IgM РФ	АЦЦП
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА	1	2	2	3	2			2				2	3	3	
СИНДРОМ ШЕГРЕНА	1	3	3		2			3				3		3	
СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ	1			2		2						3			
СМЕШАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	1	2	2	2				2				3		3	
ПОЛИМИОЗИТ/ ДЕРМАТОМИОЗИТ	1			2			2								
АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ	1											1	2		
РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ														1	1
ВАСКУЛИТЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СОСУДОВ МЕЛКОГО КАЛИБРА									1	2	2				
ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	1	3	3	3	2	3	2		1	3		1	2	1	

- **АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА (АНА)**
- **РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР (РФ)**
- **АНТИТЕЛА К ЦИТРУЛЛИНИРОВАННЫМ БЕЛКАМ (АЦБ)**
- **АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА (АНЦА)**
- **АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА (АФЛ)**