

# **Современные возможности диагностики воспалительных заболеваний кишечника**

**Рытикова Н.С.**

**ЗАО «БиоХимМак»**

# Аутоиммунное заболевание

**Аутоиммунное заболевание** – это заболевание, обусловленное аутоантителами (антителами к собственным антигенам) и цитотоксическими Т-лимфоцитами, направленными против собственных антигенов

## Аутоиммунные заболевания ЖКТ и печени

- Целиакия
- Болезнь Крона
- Язвенный колит
- Аутоиммунный гепатит 1,2 типов
- Первичный билиарный цирроз
- Первичный склерозирующий холангит
- Внепеченочные проявления инфекции ВГС
- Аутоиммунный панкреатит

# Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Актуальность

ВЗК - системные заболевания

- крайне разнообразная клиническая картина поражения кишечника
- в детском возрасте - стертая клиника заболевания, влияние болезни на физическое и половое развитие ребенка
- неуклонный рост заболеваемости ВЗК среди детей и взрослых, «омоложение» болезни
- большой спектр возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику

## Воспалительные заболевания кишечника

Это хронические ремиттирующие заболевания,

- с непредсказуемым течением и
- вариабельным ответом на терапию

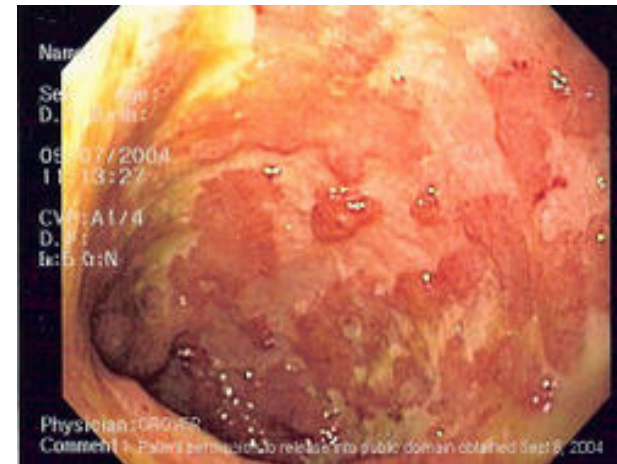
Диагностика этих заболеваний основана на

- клинических, радиологических,
- эндоскопических и гистологических исследованиях

Принято считать, что влияние различных факторов - иммунологических, инфекционных, генетических, а также влияние окружающей среды увеличивает риск развития

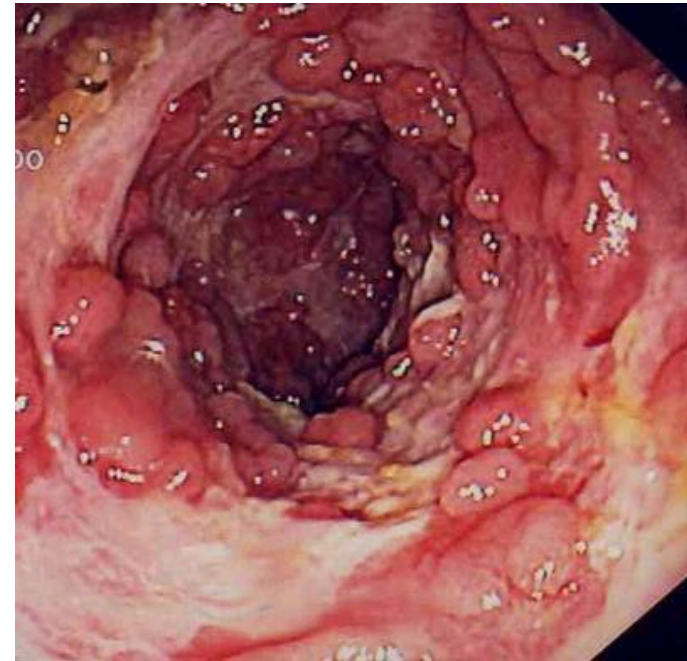
# Язвенный колит (ЯК)

- Поражаются ободочная и прямая кишки
- Длительное воспаление
- Язвы



## Болезнь Крона (БК)

- Может вовлекать все отделы кишечника
- Прерывистый характер воспаления кишки
- Внутрибрюшинные абсцессы, свищи, стриктуры



## Симптомы ВЗК

- Абдоминальные боли
- Диарея
- Лихорадка
- Потеря веса



## Внекишечные проявления ВЗК

- полиартрит — поражаются крупные суставы
- спондилоартрит и сакроилеит
- поражение кожи — узловатая эритема, пустулезные и уртикарные высыпания, гангренозная пиодермия
- поражения глаз — развитие иридоциклита, увеита, ирита, эписклерита, кератита
- поражение печени и желчных путей — от жировой дистрофии до прогрессирующего гепатита с развитием цирроза печени
- поражение внепеченочных желчных путей - склерозирующий холангит;
- поражение слизистой оболочки полости рта – характеризуется развитием афтозного стоматита, глоссита, гингивита
- анемический синдром (чаще железодефицитная анемия различной степени выраженности)



## Время до постановки диагноза ВЗК

Латентный период до постановки диагноза играет большую роль для дальнейшего прогноза

- при ЯК колеблется от 2 недель до 2 лет (6—7 мес. в среднем);
- при БК он значительно дольше и составляет от 1 мес. до 7 лет (9—22 мес. в среднем)
- У детей – медиана 5 месяцев от проявления симптомов до постановки диагноза
- 25% детей – только через 1 год

Причина:  
неспецифические симптомы

# Клиническая проблема

Дифференциальный диагноз между органическими ВЗК и функциональным синдромом раздраженного кишечника (СРК) – знакомая врачам проблема из-за очень похожих симптомов

**СРК** является заболеванием «западного» мира (*более распространено в урбанистических областях, чем в областях с сельским укладом жизни*)

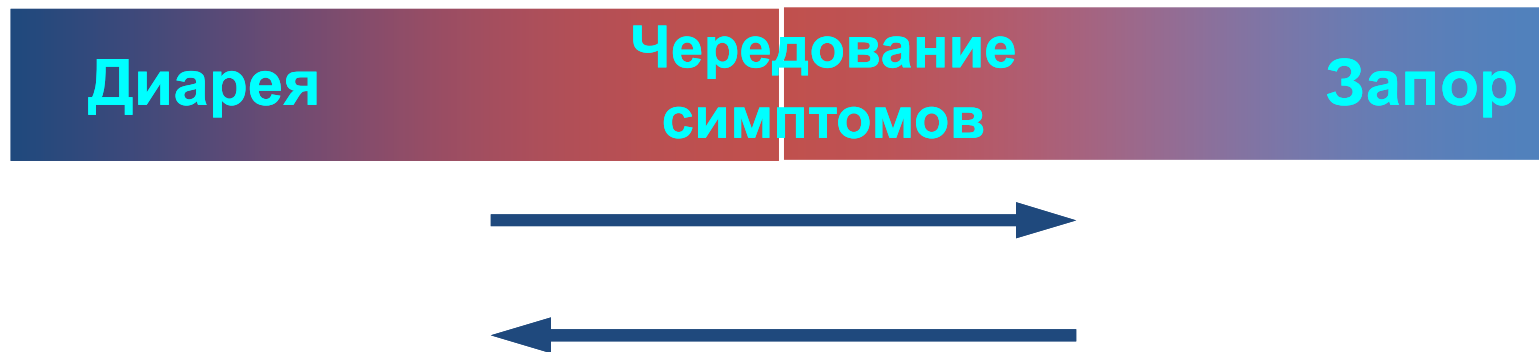
СРК страдают 20% общей популяции!

# Функциональные заболевания ЖКТ



## Спектр СРК

- Пациенты могут иметь различные симптомы в течение длительного времени
- Колебание тяжести состояния от среднего до тяжелого/трудно корректируемого



## Римские критерии СРК II (1999)

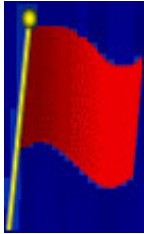
Абдоминальные боль и/или дискомфорт продолжительностью не менее 12 недель (необязательно последовательно) на протяжении последних 12 месяцев, которые проходят или ослабевают после дефекации, и которые характеризуются 2-3 симптомами из ниже перечисленных:

- Изменение частоты стула и консистенции кала
- Изменение акта дефекации (чувство неполного опорожнения, тенезмы)
- Выделение слизи с калом
- Метеоризм

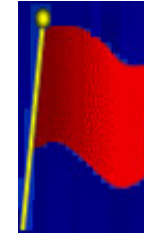
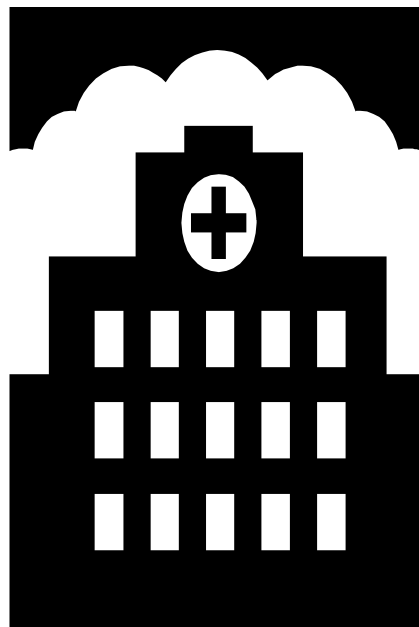
*Gut.* 1999.



## исключение «красных флагов» при диагностике СРК



- железodefицитная анемия
- лихорадка
- персистирующая диарея
- кишечное кровотечение
- потеря веса
- пальпируемые образования



- ночные симптомы
- семейный анамнез ВЗК, колоректального рака, рака яичников, целиакии
- начало болезни > 50 лет

JAMA. 2015 Mar 3;313(9):949-58.  
doi: 10.1001/jama.2015.0954.  
Irritable bowel syndrome: a  
clinical review.

# Диагностические затруднения

## Виды ошибочного диагноза при СРК:

гинекологи - «хроническая тазовая боль, нарушения менструального цикла»

хирурги - «дивертикулит или хронический аппендицит»,

терапевты – «хронический спастический колит, дисбактериоз кишечника» и др.

- Лабораторные тесты?
- Оценка состава кала?
- Эндоскопия?



## Дифференциальный диагноз опирается на:

- |  |  |
|--|--|
| •С-реактивный белок  | - Неспецифичный метод  |
| •Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)   | - Неспецифичный метод  |
| •Регистрация экскреции с фекалиями меченых изотопом $^{111}\text{In}$ нейтрофилов в течение 4 дней | - Высоко специфичен, хорошая дифференциация, но очень высокая стоимость исследования |
| •Интестинальная эндоскопия с биопсией  | - Инвазивный метод   |

**Фекальный кальпротектин (ФК) дает возможность получить первые результаты без радиологического и/или эндоскопического исследования**

## Фекальный кальпротектин

По данным мета-анализа скрининга пациентов с предполагаемым воспалительным заболеванием кишечника

- чувствительность 93%
- специфичность 96%

van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V: Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010, 341:c3369.

# Фекальный кальпротектин

- Медиана ФК у пациентов с абдоминальным дискомфортом
- 97 мкг/г со значительными находками при эндоскопическом исследовании

Против

- 10 мкг/г у пациентов без находок

Интересный факт:

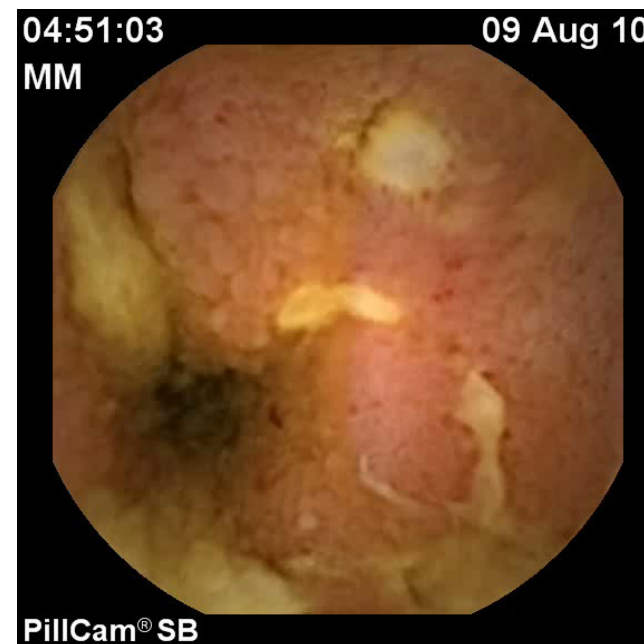
- Если результаты ФК были выше 50 мкг/г и колоноскопия была отрицательной, то при повторной гастродуоденоскопии или колоноскопии в течение 10 дней находки составили 57%



Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study  
Manz et al. BMC Gastroenterology 2012, 12:5 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/5>  
Ruling out IBD: Estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic 2 screening with F-calprotectin Q13 Mirja Mindemark □, Anders Larsson Department of Medical Sciences, Section of Clinical Chemistry, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sweden CLB-07836; No. of pages: 4; 4C: Clinical Biochemistry 2011

## ФК и видеокапсульная эндоскопия

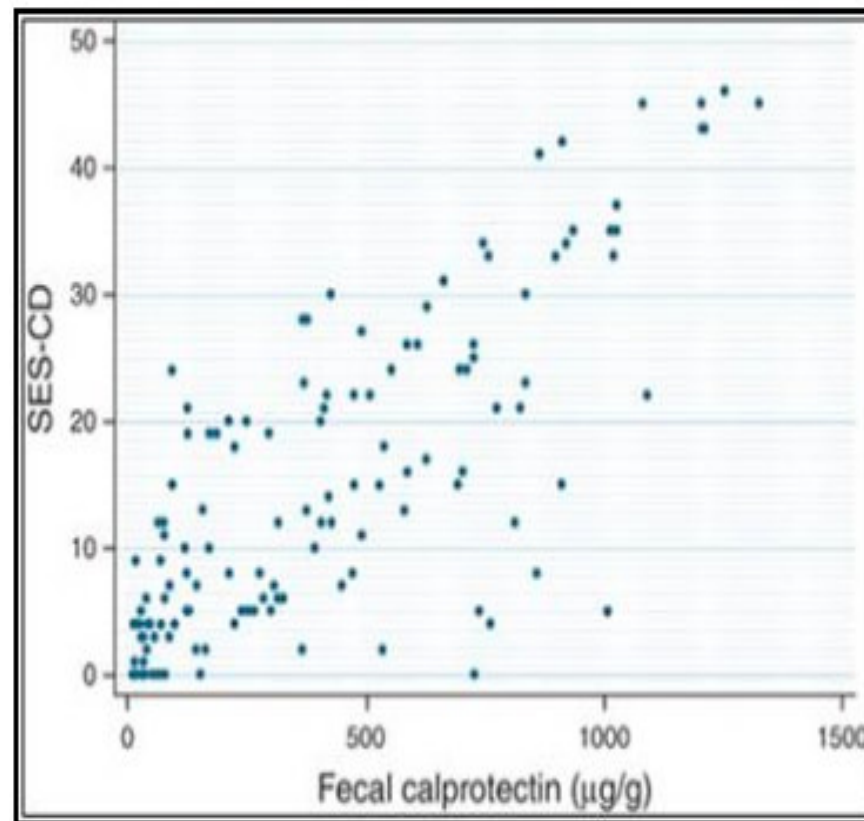
- Уровень ФК выше 200 мкг/г кала ассоциируется с высоким числом положительных находок в видеокапсульной эндоскопии (65%)
- Пациенты с уровнем ФК 50-100 мкг/г, несмотря на симптомы, предполагающие ВЗК, имели отрицательные результаты в КЭ



Scand J Gastroenterol. 2011

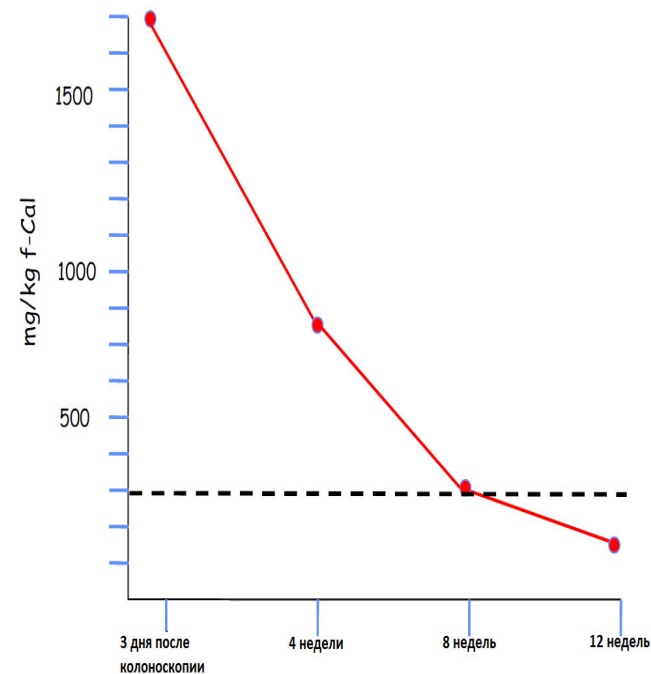
## ФК – маркер эндоскопической и гистологической активности

- Уровень ФК коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной эндоскопически и гистологически (Schoepfer M, AmJGastrEnt, 2010).

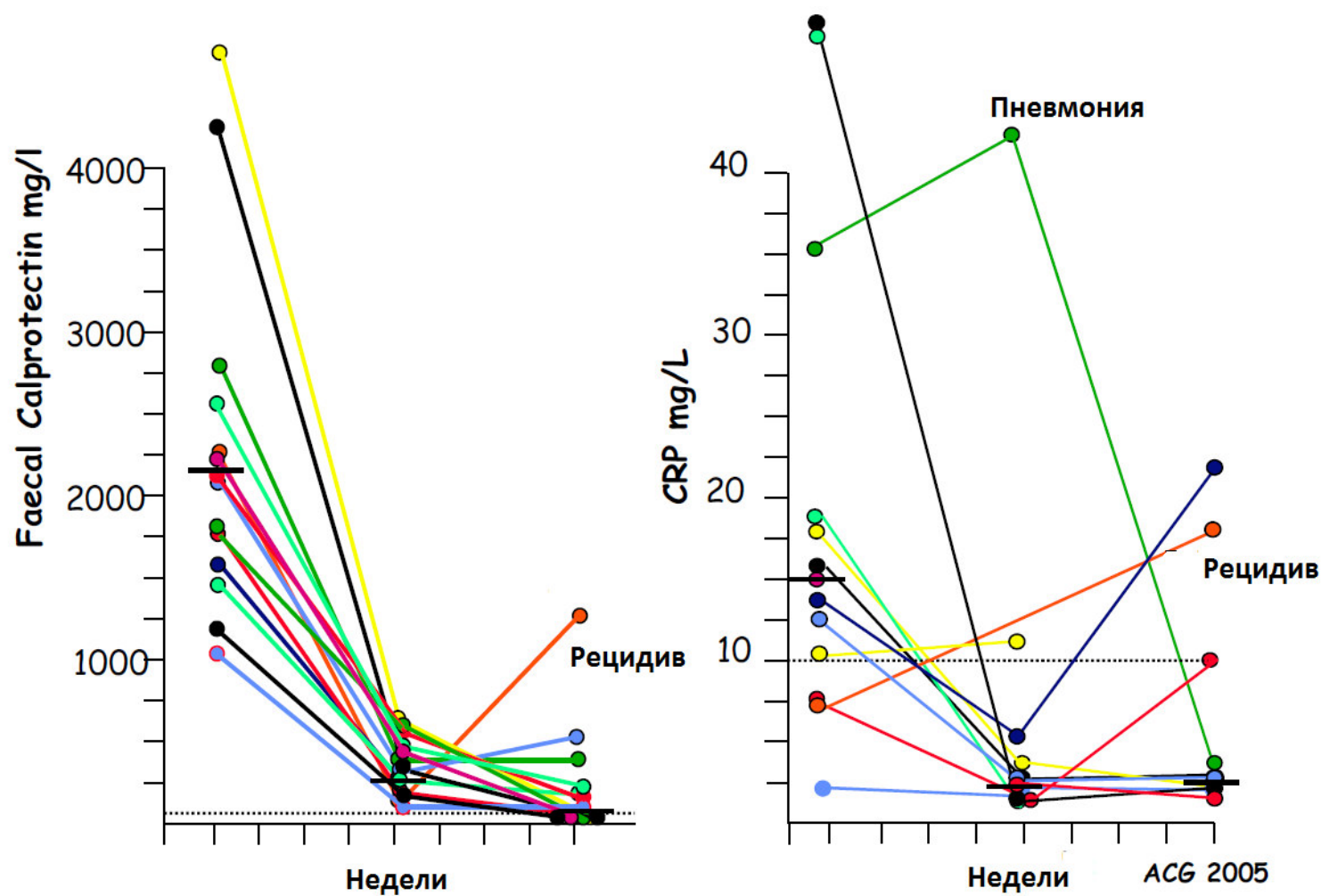


## ФК – предиктор обострения ЯК и БК

- пациенты с уровнем ФК больше 50 мг/л (норма 30 мг/л) имели 13-кратный риск обострения.
- ФК может повышаться за 2, 4 и 6 мес. до энд. рецидива
- чувствительность и специфичность метода для прогноза следующего обострения при ЯК и БК и составили 83% и 90% соответственно.
- *Повышенное значение ФК при отрицательном ультразвуковом исследовании рекомендуется считать показанием для проведения колоноскопии для выявления раннего рецидива*



## ФК и С-реактивный белок у пациентов БК перед и после лечения инфликсимабом



## Другие приложения ФК

- ФК - маркер отторжения трансплантата кишечника со значениями чувствительности и специфичности 83% и 77% соответственно
- ФК – новый маркер реакции «трансплантант против хозяина» с вовлечением кишечника
- ФК полезен для выявления группы риска синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и для контроля лечения СИБР у пациентов с системным склерозом.
- ФК может быть использован для подбора НПВС, не вызывающих рецидива скрытых форм ВЗК и хорошо переносимых пациентами
- Определение ФК представляется перспективным для диагностики некротизирующего энтероколита новорожденных на ранней стадии, а также может быть использовано для оценки тяжести заболевания

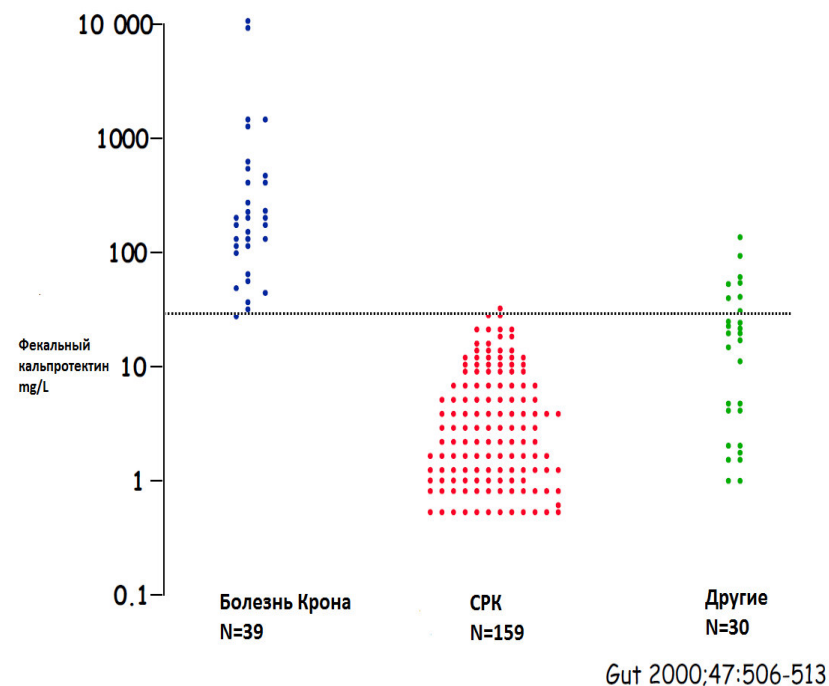


# Синдром раздраженного кишечника: глобальная перспектива (Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 20, 2009, p. 8-9)

## Диагностический каскад СРК

### Уровень 1

- Анамнез, клинический осмотр, исключение симптомов «тревоги», рассмотрение психологических факторов
- Общий анализ крови, СОЭ, или С-реактивный белок, исследование кала (микроскопия: лейкоциты, паразиты, яйца гельминтов, скрытая кровь)
- Функция щитовидной железы, антитела к тканевой трансглутаминазе
- Колоноскопия и биопсия
- Маркер воспаления кишечника (**кальпротектин**)
- **+ включен в методические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по болезни Крона (проект 2012)**



## Исследование кала при ВЗК

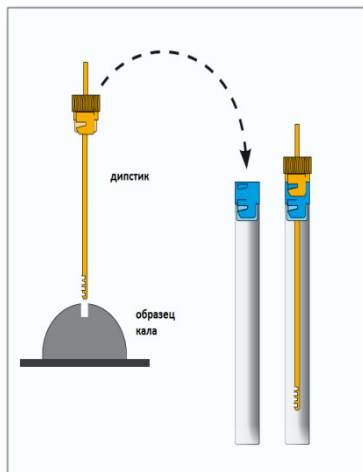
- копрологическое исследование;
- исследование фекального кальпротектина;
- исследование на наличие токсина *Clostridium difficile* (для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала), шигеллы, сальмонеллы, иерсинии, дизентерийной амебы, гельминтов, паразитов;
- исследование на цитомегаловирус показано в случае тяжелого или резистентного течения заболевания;
- у лиц, которые путешествовали за границей, возможно проведение дополнительных тестов.

• Консенсус ЕССО ЯК, 2012

# Рефлектометр для количественного экспресс определения ФК

**общая продолжительность  
анализа:**

**экстракция - 5 минут  
анализ - 12 минут**



Quantum Blue® Reader



**Два варианта наборов с разным диапазоном измерения:**

- 1. Для скрининга: 30 – 1000 мкг/г кала**
- 2. Для мониторинга (высокий диапазон): 100 – 1800 мкг/г кала**
- 3. 100% корреляция с Buhlmann f-Cal ELISA**

# Интерпретация результатов анализа ФК

## **Образцы ниже 50 мкг/г (нормальные значения):**

- Отсутствие ВЗК
- Нет необходимости в дальнейших инвазивных процедурах

## **Серая зона 30 - 70 мкг/г:**

- Рекомендуется повторно тестировать образцы при первичном анализе

## **50 - 200 мкг/г:**

- Возможно органическое заболевание, вызванное НПВС, дивертикулитом и ВЗК в фазе ремиссии
- Рекомендуется провести повторные исследования
- Лечение 2-3 месяца как СРК для пациентов зоны 50-150 мкг/г в нетяжелых ситуациях, затем повторно смотрят ФК:  
у 85% он становится в норме, т.е. это была скорее всего транзиторная острая кишечная инфекция

## **Значения выше 200 мкг/г:**

- Свидетельство активно развивающегося органического заболевания с воспалением ЖКТ
- Необходимы дальнейшие исследования и лечение, назначаемые специалистом

## уровень cutoff зависит от условий использования ФК

### Практический алгоритм (университет Нью-Йорка):

- при уровне <50 мкг/г дальнейшего эндоскопического исследования не проводится,
- При уровне 50-250 проводится ЭИ
- При уровне >250 – исключение кишечной инфекции и затем ЭИ
- Значение cutoff 250 мг/г предлагается как подтверждающий тест для эскалации терапии с объединенной чувствительностью 80% и специфичностью 82%.
- Из-за высокой межиндивидуальной вариации для принятия решения по лечению используются одновременно ЭИ, фК и С-РБ.

[Metaanalysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity.](#) Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, Nie B, Jiang B. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Aug;20(8):1407-15.

## ограничения теста

- плохая корреляция с некоторыми формами БК - L1 фенотип (терминальный илеит, *Sipponen et al AP&T 2008*)
- Повышенные уровни у больных с нормальной эндоскопией
- Нет определенного значения для подтверждения ремиссии
- Существование серой зоны
- ФК не может различить БК и ЯЗ, или отличить их от инфекционной или ишемической формы колита
- На результаты анализа могут влиять препараты, богатые Zn, Mg.

## ФК может быть повышен при ряде заболеваний

- при ВЗК БК и ЯК
- при колоректальном раке (С37%, С63%)
- повышенные значения кальпротектина отмечаются при поражении слизистой:
  - целиакии,
  - лактазной недостаточности,
  - аутоиммунном гастрите,
  - дивертикулите,
  - туберкулезе,
  - муковисцидозе
- очень высокие значения при реакции отторжения трансплантата
- бактериальных энтероколитах
- НПВП-энтеропатиях
- туберкулезе кишечника

## Economic report

### Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09041

February 2010

## Evidence review

### Value of calprotectin in screening out irritable bowel syndrome

CEP09026

January 2010



## Экономические аспекты определения кальпротектина

Экономия связана с уменьшением числа ЭИ,  
стоимость которых на порядок выше стоимости теста ФК



**Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Fecal Calprotectin and Immunochemical Occult Blood Tests for Diagnosis of Organic Bowel Disease in Primary Care: The Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) Study**

*L. Kok, S.G. Elias, B.J.M. Witteman, J.G. Goedhard, J.W.M. Muris, K.G.M. Moons, and N.J. de Wit June 2012*

[www.clinchem.org/cgi/content/article/58/6/989.full](http://www.clinchem.org/cgi/content/article/58/6/989.full)

© Copyright 2012 by the American Association for Clinical Chemistry

Например, предполагаемая экономия для Швеции составила

от 1.57 до 2.13 млн €

(снижение числа ЭИ на 50 и 67% соответственно,

в зависимости от используемого уровня cut-off для ФК).

*Mindemark M., Larsson A. Estimation of the possible economic effects of preendoscopic 2 screening with F-calprotectin Q13. CLB-07836; 4C Clinical Biochemistry 2011.*

# Дифференциальный диагноз ВЗК

проводится между язвенным колитом и болезнью Крона, что принципиально для лечения и прогноза

ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ТЕСТЫ:

- ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)
  - ASCA (антитела к *Sacharomyces cerevisiae*).
- частота выявления ANCA варьирует от 50% до 90% при язвенном колите, при болезни Крона гораздо реже - от 10% до 20%.
- 
- при язвенном колите только 5% положительных результатов ASCA  
Специфичность ASCA для болезни Крона составляет 95-100%, чувствительность 60 -75% соответственно.

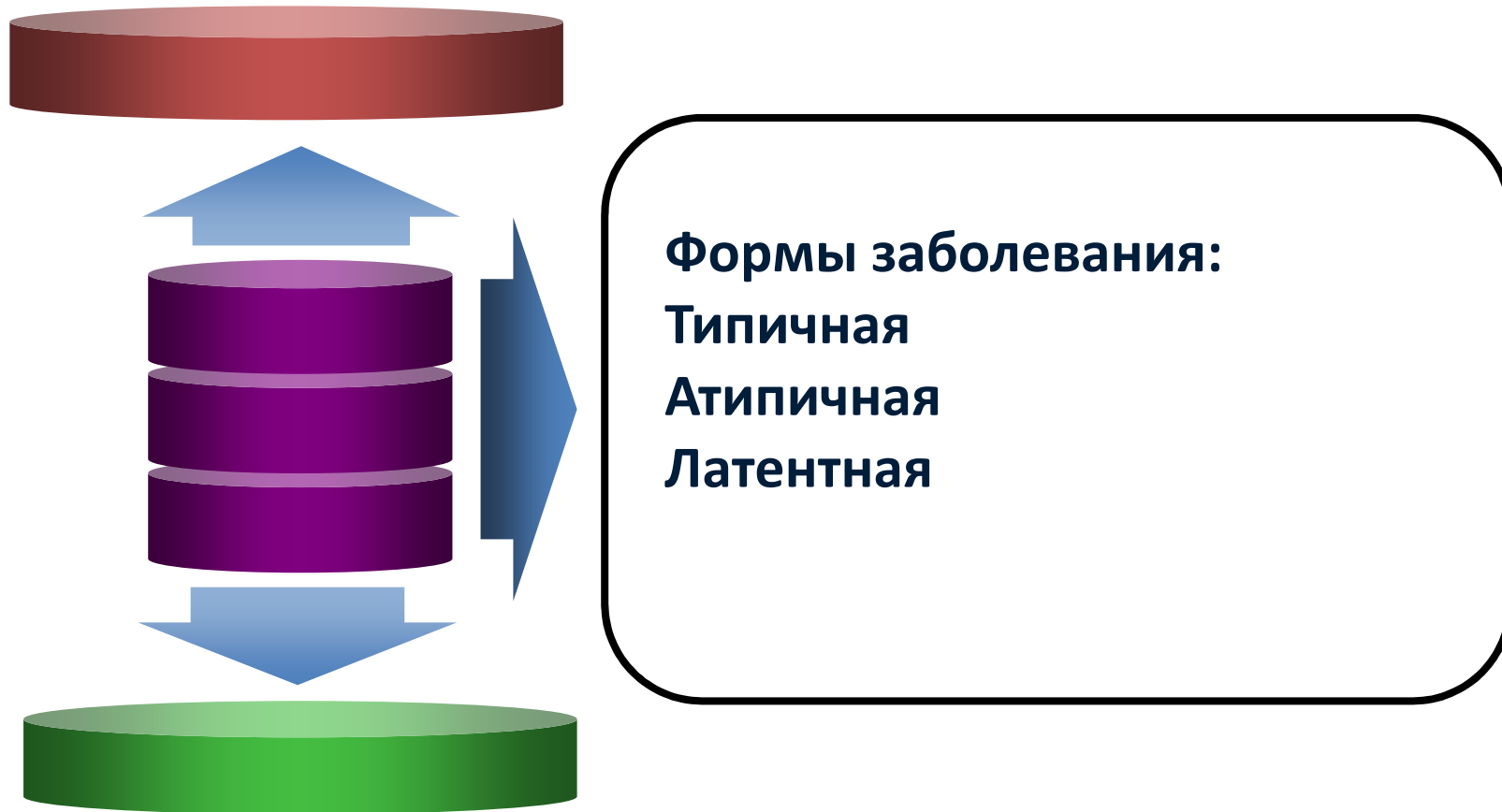
**дифференциальный диагноз между болезнью Крона и язвенным колитом  
- комбинация двух тестов: ANCA и ASCA**

# Типичная целиакия



# Классификация целиакии

**Целиакия** – реакция иммунной системы у больных с генетической предрасположенностью на пищевой глютен



**Ассоциированные заболевания**



# Целиакия

- Ассоциирована с селективным **дефицитом IgA**
- Симптоматика включает **кишечные проявления**: вздутие, боли, диарею, тошноту; **нарушения всасывания**: задержку роста, потерю веса, остеопению, слабость и апатию, синячковость, железодефицитную анемию (чаще у взрослых); **другие симптомы**: дефекты эмали, стоматит, атаксию, эпилепсию, алопецию, миопатию, бесплодие; **сочетается**: СД1, герпетиформный дерматит, ПБЦ, витилиго, синдром Дауна
- Часто протекает субклинически, популяционные исследования в северной Европе показали что до 1% популяции страдают от целиакии

## Необходим ли скрининг на целиакию?

- До сих пор не решено, существует ли необходимость в скрининге на целиакию. Если существует, то каким образом его проводить.
- Целиакия соответствует условиям экспертов ВОЗ для скрининговых программ (Fasano A., 2003)
  - ранняя диагностика заболевания затруднена в клинических условиях;
  - заболевание является распространенным в популяции;
  - Скрининговые тесты должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью;
  - Лечение заболевания должно быть доступным;
  - В случае нераспознавания заболевания возможны тяжелые осложнения.

## **КОГДА НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ ТЕСТ НА ЦЕЛИАКИЮ**

**Рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов: диагностика и лечение целиакии, ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013**

- **Пациенты с симптомами, признаками или лабораторными показателями мальабсорбции, такими как хроническая диарея с потерей массы тела, стеаторея, боль в животе после физических нагрузок и повышенное газообразование должны быть обследованы на целиакию**
- **Пациенты, близкие родственники больного целиакией с подтвержденным диагнозом, должны быть обследованы, если у них развиваются признаки/симптомы или имеются лабораторные признаки целиакии**
- ***Желательно проведение обследования бессимптомных близких родственников больных с подтвержденным диагнозом целиакии***
- **Целиакия может быть причиной повышения активности аминотрансфераз, если другие этиологические причины не выявлены**
- **Пациенты с сахарным диабетом I типа должны быть обследованы, если у них обнаруживаются симптомы нарушения функции ЖКТ, или признаки, или лабораторные показатели целиакии**

# Диагностика и лечение целиакии у детей

ПРАВИТЕЛЬСТВО г.МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава  
Педиатрический факультет

«Согласовано»  
Председатель Ученого Медицинского  
совета  
Департамента здравоохранения  
Л.Г.Костомарова

«Утверждаю»  
Руководитель Департамента  
Здравоохранения города Москвы  
С.В.Поляков

«14» *августа* 2010 г.

«17» *августа* 2010 г.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЦЕЛИАКИИ У  
ДЕТЕЙ  
Методические рекомендации  
*№ 40*

Главный педиатр  
Департамента  
Здравоохранения города Москвы  
А.Г.Румянцев

«16» *августа* 2010 г.

Москва 2010

**Основаны на Рабочем  
протоколе диагностики и  
лечения целиакии у детей**

**Обсужден на XVII Конгрессе  
детских гастроэнтерологов  
России, принят на форуме  
Санкт-Петербург Гастро 2010  
(Москва, Санкт-Петербург,  
2010).**



# Диагностика целиакии

## Диагностика

- 1-й этап. Клинико-анамнестический
- 2-й этап. Серологический
- 3-й этап. Гистологический
- 4-й этап. Генетический  
(при необходимости)



***Обследование следует проводить до назначения безглютеновой диеты!***

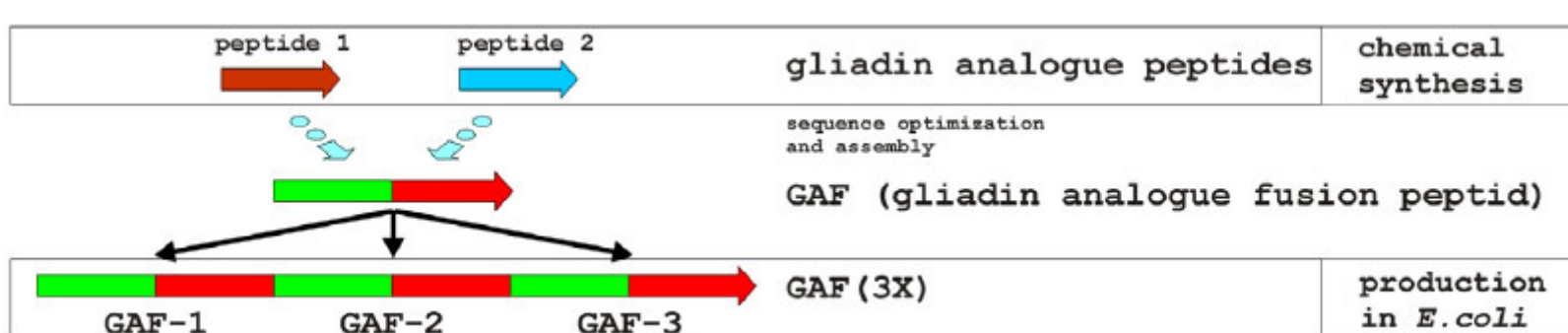
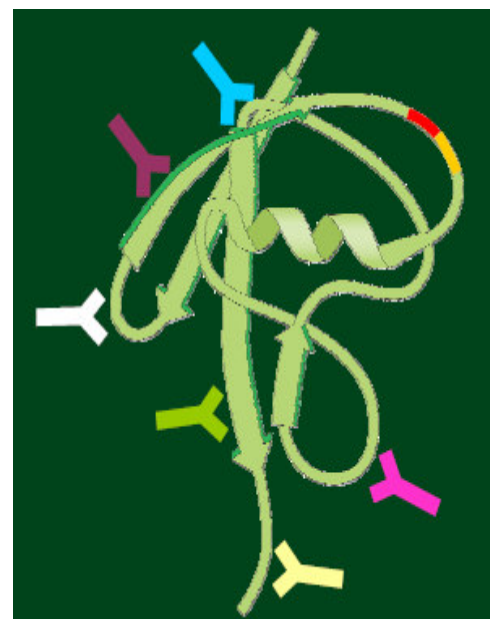
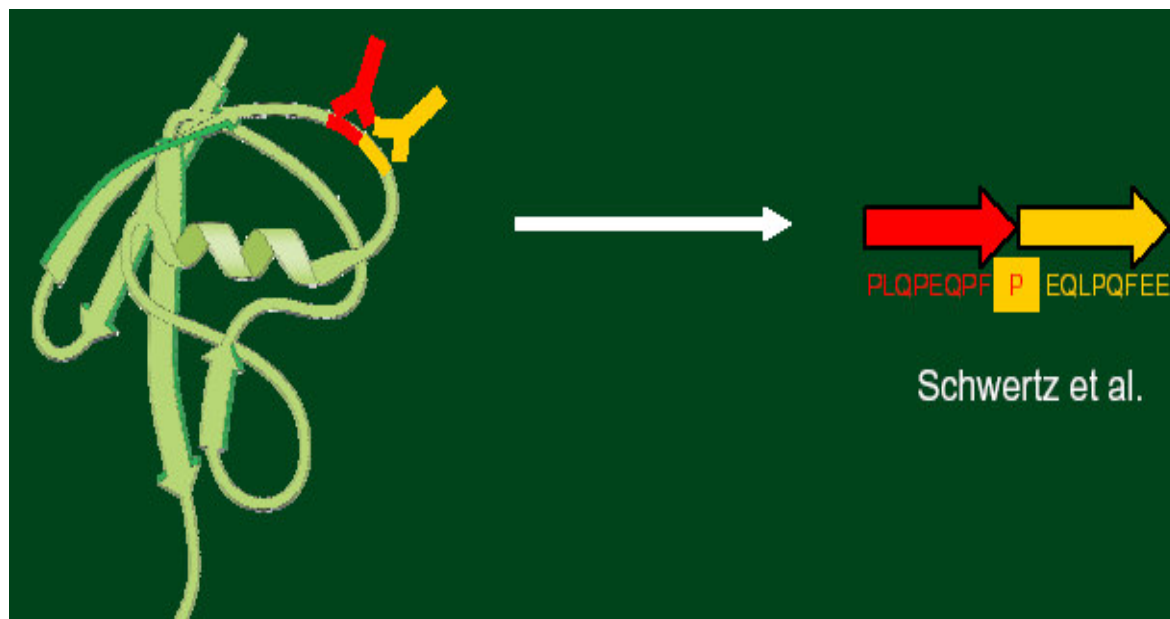


## Диагностика целиакии: рекомендации

ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013

- Определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе (TTG) является предпочтительным тестом для диагностики целиакии у лиц старше 2 лет.
- При проведении скрининга на наличие целиакии у детей младше 2 лет, тест IgA TTG рекомендовано сочетать с тестом на DGP (IgA и IgG) (деамидированные пептиды глиадина).
- **Для первичной диагностики целиакии не рекомендовано проведение анализа антител к нативному глиадину.**
- При наличии высокой вероятности диагностики целиакии, при которой возможно развитие дефицита IgA, необходимо измерять содержание общего IgA.
- У пациентов с низким уровнем IgA или селективным дефицитом IgA, **рекомендовано оценить уровни IgG DGP и IgG TTG.**

# Антитела к глиадину (деамидированные пептиды)

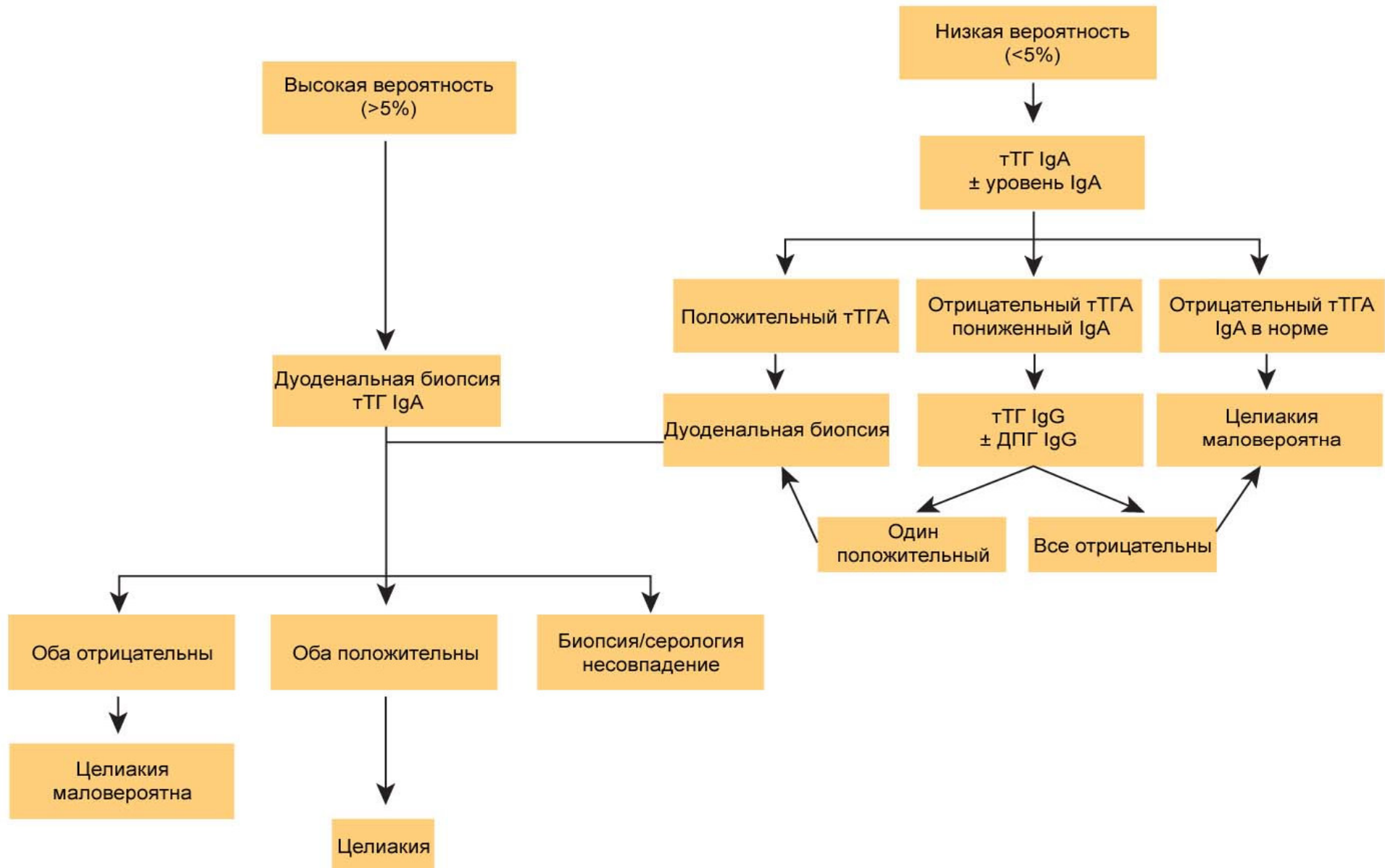


## Деамидированные пептиды гиадина: новый серологический маркер целиакии (данные производителя)

Класс антител/ Антиген	Чувствительность%	Специфичность %
IgG GAF-3X (дезамидированный гиадин)	<b>85.4%</b> (57%)	<b>96.0%</b> (71%)
IgA GAF-3X (дезамидированный гиадин)	<b>83.2%</b> (42%)	<b>98.7%</b> (94%)
IgA тканевая трансглутаминаза	<b>97.8%</b>	<b>96.0%</b>
IgG тканевая трансглутаминаза	32.1%	100%
Эндомизий IgA	<b>95%</b>	<b>100%</b>

137 доказанных биопсией больных целиакией  
75 доказанных биопсией других заболеваний ЖКТ

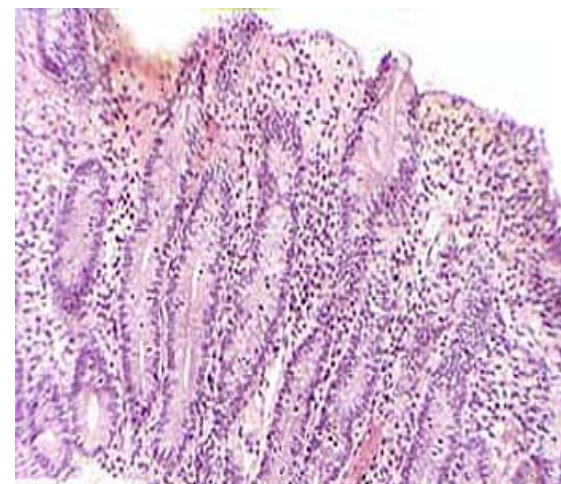
# Алгоритм диагностики целиакии ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013



# Подтверждение диагноза

ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013

- Эндоскопическое исследование верхних отделов тонкого кишечника и исследование биоптатов является **критически важным** компонентом диагностики у лиц с подозрением на целиакию и рекомендуется для подтверждения диагноза.
- Для подтверждения диагноза целиакии рекомендуется проводить множественные биопсии двенадцатиперстной кишки (одна или две биопсии луковицы и по крайней мере четыре биопсии дистального отдела кишечника).



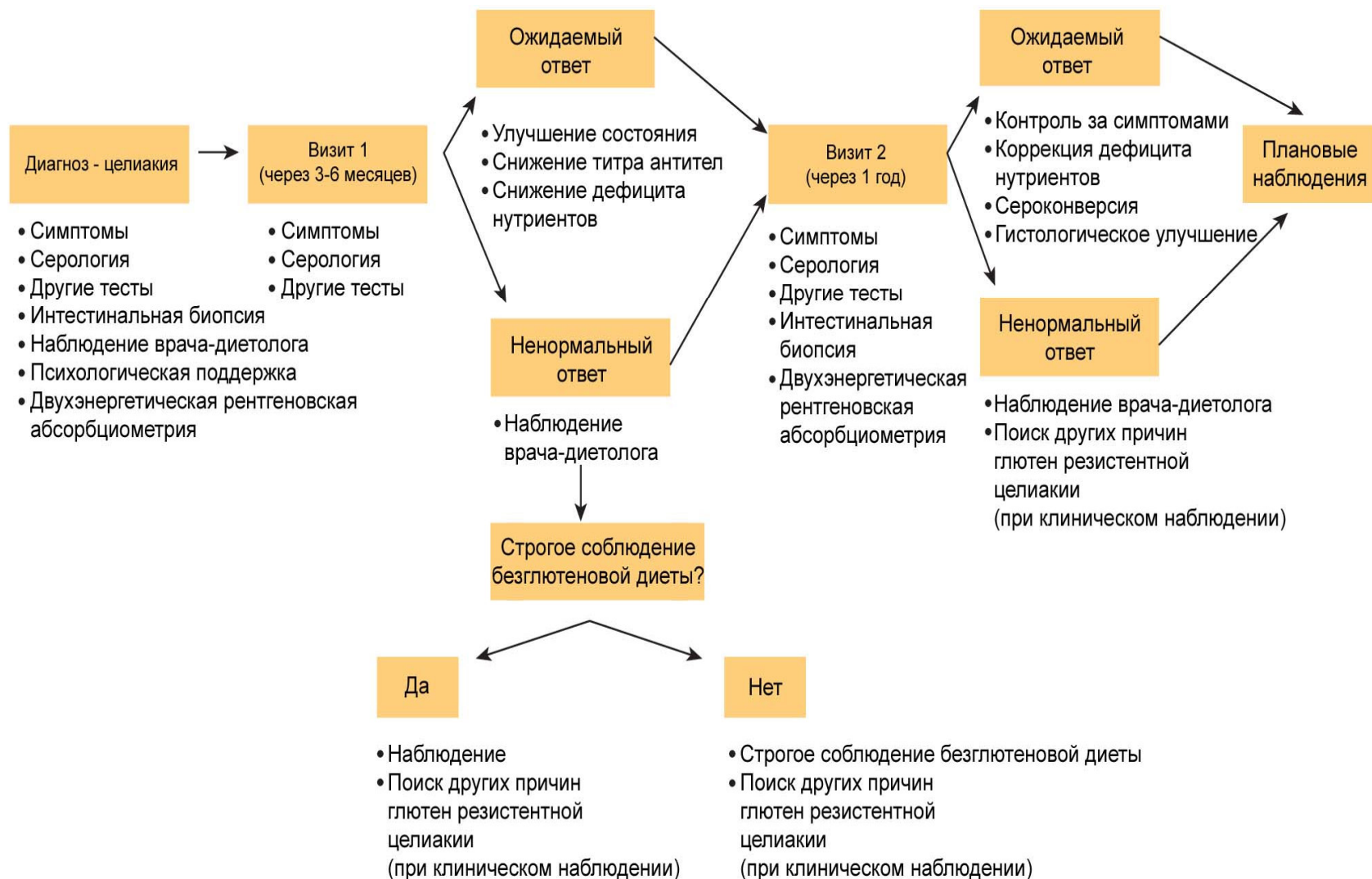
# Гистологическое исследование

## Ограничения:

- **Сходная гистологическая картина может наблюдаться при некоторых других заболеваниях** (аутоиммунная энтеропатия, тропическая диарея, излишний бактериальный рост в тонком кишечнике, гипогаммаглобулинемия и комбинированный переменный иммунодефицит, коллагеновая диарея, эозинофильный энтерит, болезнь Крона и язвенный гастроуденит).
- **Восстановление слизистой оболочки на фоне соблюдения безглютеновой диеты затрудняет интерпретацию данных.**



## Подход к проведению мониторинга пациентов с целиакией ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013





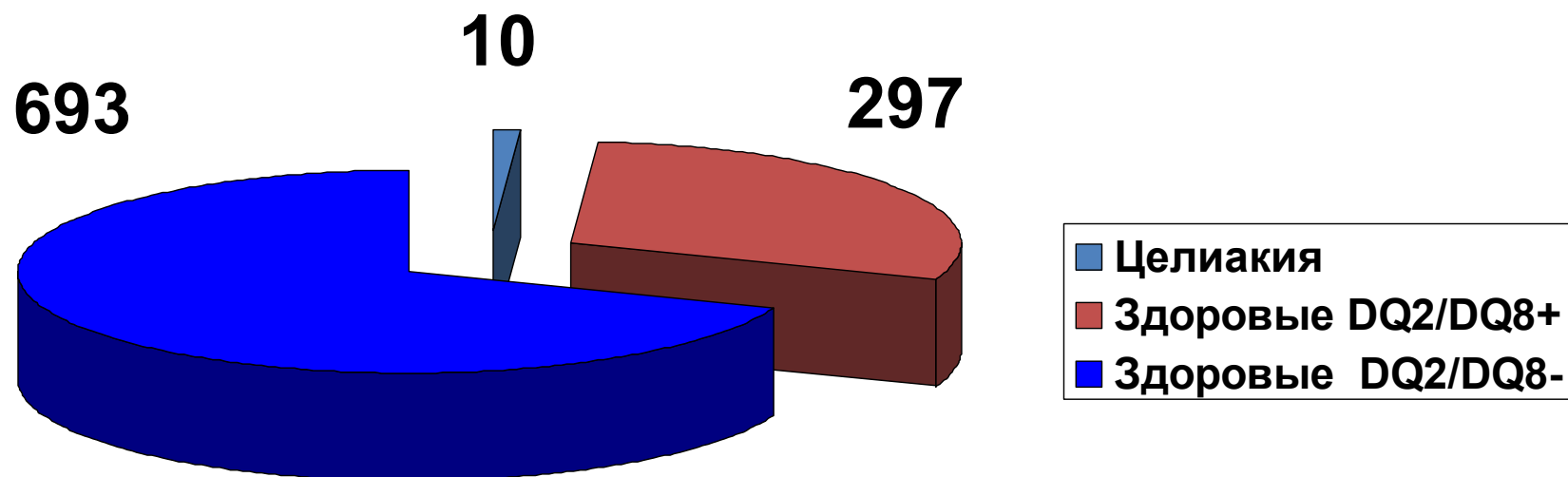
## HLA-типирование: DQ2/DQ8

DQ2 (DQB1\*201,DQA1\*501) и DQ8 (DQB1\*302,DQA1\*301)

Нет ли преувеличения их роли?

При распространенности целиакии 1:100

На 1000 населения приходится...



*Здоровых носителей DQ2/DQ8  
почти в 30 раз больше больных целиакией!*



## **Тестирование HLA-DQ2/DQ8 генотипа должно быть проведено для эффективного исключения заболевания в отдельных клинических ситуациях**

- **Сомнительные результаты гистологического исследования тонкого кишечника (Marsh I-II) у серонегативных пациентов**
- **Выявление пациентов, соблюдающих безглютеновую диету, которым до начала диеты не проведено тестирование на целиакию**
- **Пациенты с целиакией, имеющие противоречивые результаты серологических и гистологических исследований**
- **Пациенты с подозрением на рефрактерную целиакию, у которых первоначальный диагноз целиакии остается под вопросом**
- **Пациенты с синдромом Дауна**

## Глютен-ассоциированная патология

- Целиакия
- Аллергия к глютену
- Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (НЦЧГ)

*Не аллергическое и не аутоиммунное состояние, при котором потребление глютена может приводить к появлению симптомов, похожих на целиакию*

*Национальное наблюдение Здоровья и Питания США (2009-2010г) – вероятная популяционная распространенность – 0.55-6%*

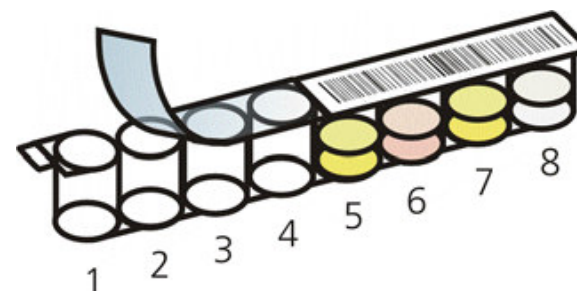
*Среди больных СРК примерно 25% страдают НЦЧГ!*

## Диагностические критерии НЦЧГ

Диагностический признак	Целиакия	НЦЧГ
АТ к трансглутаминазе	+	-
АТ к глиадину	+	+ у 50% (IgG)
АТ к деамидированным пептидам глиадина	+	-
Гистология по Маршу	Марш 2-3	Марш 0-1
HLA DQ2/DQ8	+	+ в 50%
IgE к пшенице	-	-
Клинические симптомы	Исчезают на БГД  Может быть сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Исчезают на БГД через несколько часов или дней Сходны с СРК Ощущение слабости и сонливости у 42%, утомляемости у 36%
Реакция на провокацию глютенном	Отсроченная, часто скрытая	Очень быстрая

# Автоматический иммуноферментный анализатор Alegria (Orgentec)

- Принцип работы – 1 стрип на 1 показатель 1 сыворотки
- Полный набор реагентов в каждом стрипе
- Результат каждого теста оценивается по своему собственному контролю.
- Сканер штрих-кодов позволяют избежать технических ошибок регистрации образцов
- Возможность одновременного анализа от 1 до 30 стрипов
- Время анализа - 90 минут
- 120 тест-систем для диагностики аутоиммунных заболеваний и инфекций, определение кальпротектина.

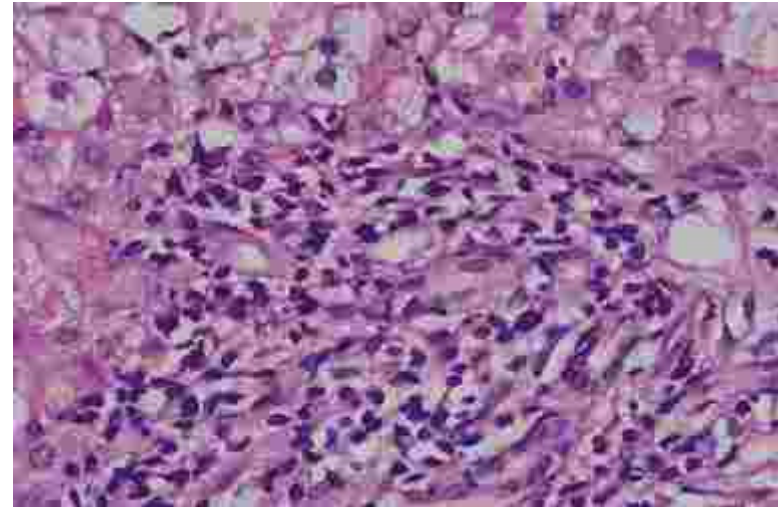


# Аутоиммунные заболевания печени

- Аутоиммунный гепатит 1,2 типов
- Первичный билиарный цирроз
- Первичный склерозирующий холангит
- Перекрестные и окончательно не идентифицированные синдромы.

# Аутоиммунный гепатит

- **Аутоиммунный гепатит (АИГ)** – хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител.



## Ассоциированные заболевания

- АИГ свойственны артралгии (до 36% больных) с локализацией как в крупных, так и в мелких суставах.
- Могут наблюдаться полимиозит, пневмония, фиброзирующий альвеолит, плеврит, перикардит, миокардит, тиреоидит Хашимото (10-13%), гломерулонефрит, язвенный колит, сахарный диабет, гемолитическая анемия, идопатическая тромбоцитопения и др.



## Главные критерии диагностики аутоиммунного гепатита

1. Гистологическое свидетельство гепатита
2. Выявление аутоантител (ANA, SMA, LKM, SLA/LP)
3. Гипергаммаглобулинемия
4. Отрицательный результат исследования сыворотки крови на маркеры вирусов гепатитов В и С
5. Выявление антигенов системы гистосовместимости HLA B8, DR3 или DR4

## Классификация типов АИГ

Тип АИГ	Аутоантитела	Частота встречаемости аутоантител у больных АИГ (%)
<p>Тип 1 (94% случаев АИГ)</p>	<p>Антиядерные антитела (ANA) Антитела к гладкой мускулатуре (SMA) Антинейтрофильные антитела р-типа (p-ANCA)</p>	<p>70-80 50-70 65-95</p>
<p>Тип 2 (70% детей) Возможно острое начало</p>	<p>Антитела к микросомам печени и почек I типа (LKM-1) Антитела к цитоплазматическому антигену печени (LC-1) p-ANCA</p>	<p>100 30-50 0</p>
<p>Тип 3</p>	<p>Антитела к растворимому антигену печени и печеночно-панкреатическому антигену (SLA/LP)</p>	<p>30</p>

# Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

- **ПБЦ** – хроническое заболевание печени, протекающее с негнойным деструктивным воспалением и обструкцией внутрипеченочных желчных протоков и развитием печеночной недостаточности.
- Диагностика основана на выявлении антител к митохондриям (**AMA-M2**) и ряда антинуклеарных антител (**sp100, PML, gp210**)

**Анти-SLA/LP** - свидетельство вторичного АИГ (смешанного синдрома), при котором необходимо лечение иммуносупрессорами

## Вторичный аутоиммунный гепатит (Overlap syndrome)

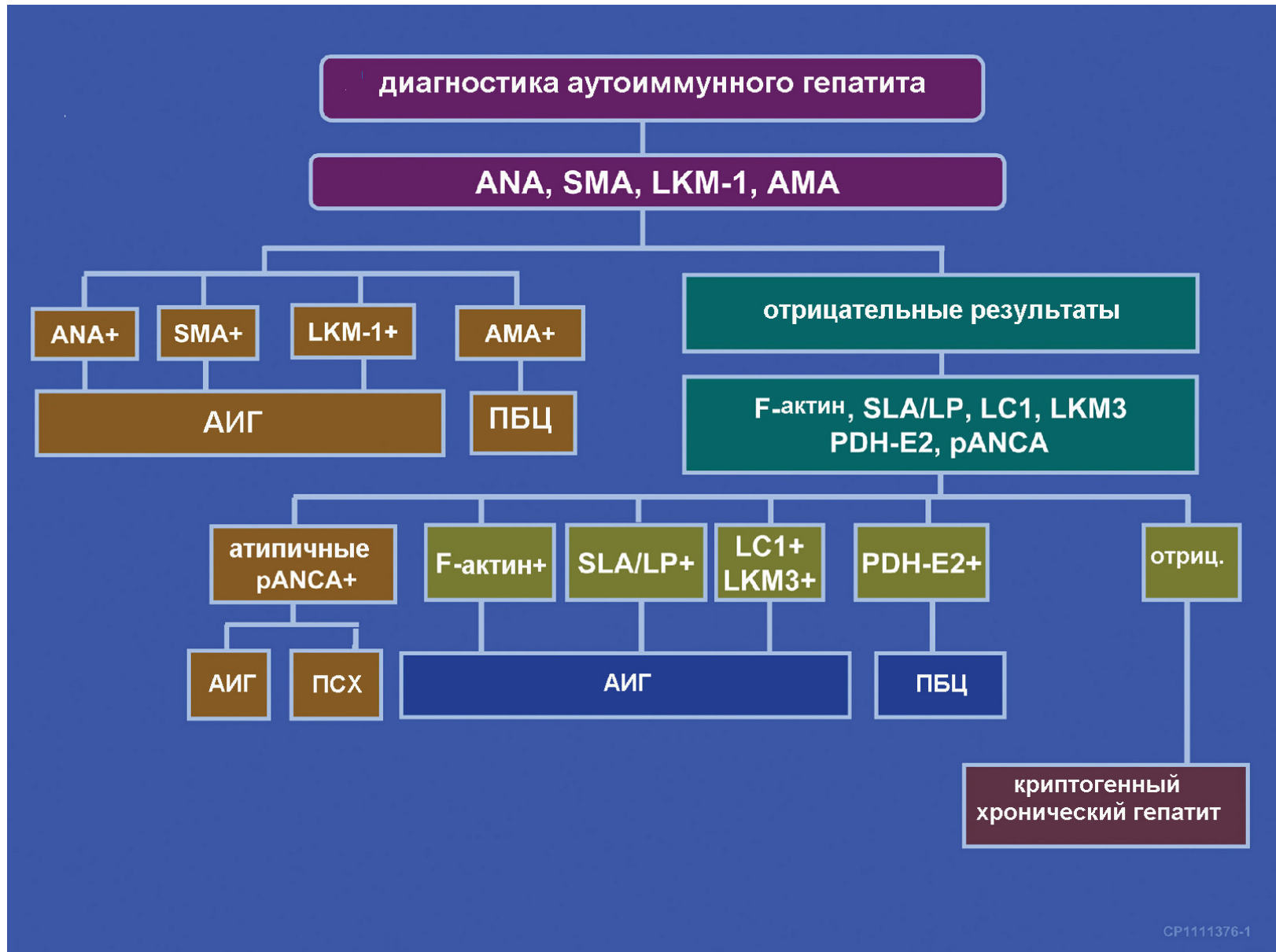
- АлАТ не менее 5 норм,
- IgG не менее 2 норм.
- SMA в диагностическом титре (> 1: 40).
- Перипортальные ступенчатые некрозы в биоптате
  
- AMA-негативные пациенты имеют ниже уровень трансфераз, выше уровень щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы, все имеют ANA или SMA.

# Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)

- **ПСХ** – хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся диффузным воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков и ведущее в конечном итоге к развитию вторичного билиарного цирроза.

**патонез:** проникновение через кишечную стенку в портальный кровоток бактерий, токсинов или токсичных желчных кислот.

- У большинства пациентов с ПСХ выявляются антинейтрофильные антитела (**pANCA**) – у 80% больных
- антитела к SLA/LP у пациентов с ПСХ не выявлены



# БЛОТ Liver-9-Line

## АУТОИММУННЫЕ ГЕПАТИТЫ + ПБЦ

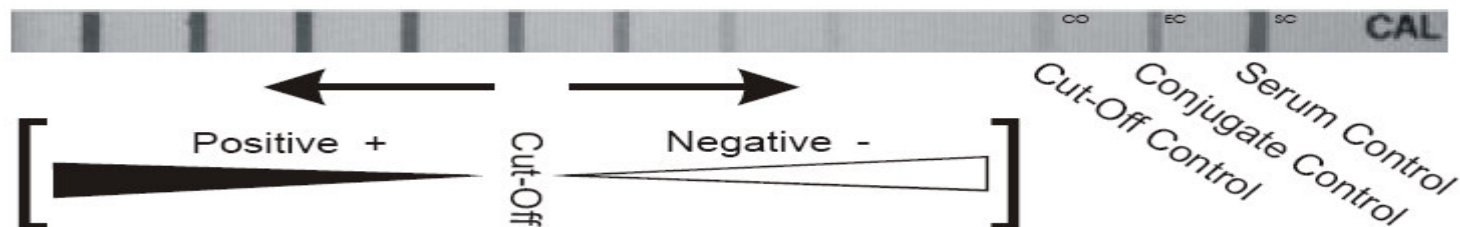
Преимущества:

- одновременное определение 9 различных видов аутоантител
- дифференциация 3 различных видов SMA (антител к антигенам гладкой мускулатуры)

ИФЛА в этом случае дает совершенно гомогенный паттерн

Антигены-мишени:

- M2 (митохондриальный антиген субтипа 2), sp100, gp210 NEW!
  - SLA/LP (растворимый антиген печени/поджелудочной железы),
  - LKM-1 (антиген микросом печени/почек типа 1),
  - LC1 (цитоплазматический антиген печени типа 1);
  - + антигены SMA:
    - F-актин,
    - МИОЗИН,
    - Десмин
- Программа **iVision** (для обработки результатов)



# Диагностика аутоиммунных заболеваний методом иммунодота

## BlueDiver Instrument

Компактный и простой в  
использовании полуавтоматический  
анализатор для диагностики  
аутоиммунных заболеваний  
методом иммунодота

## Blue Diver Dot и Blue Diver Quantrix

Количественный анализ

Интерпретация результатов Dr.  
DOT

Простая система сканирования  
тест-стрипов и автоматического  
расчета результатов



**BlueDiver**  
Instrument



Регистрация: июнь 2013 года

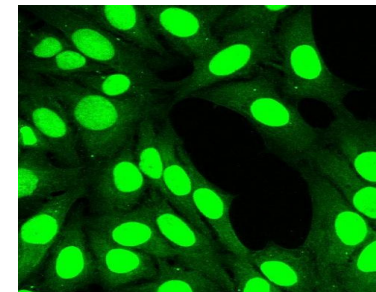


# Лабораторные методы диагностики аутоиммунных заболеваний

- Иммуноферментный анализ



- Непрямая иммунофлуоресценция

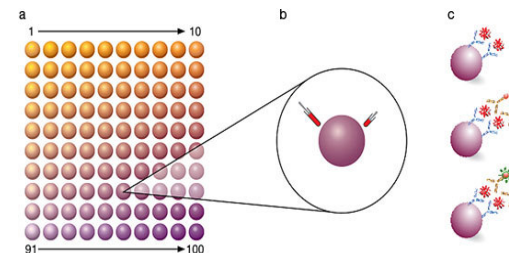


- Иммуноблотинг



## Иммунофлуоресценция

- Технология Multiplex



## Международные рекомендации по диагностике АИЗ 2013 года (EASI и IUIS/WHO/AF/CDC)

1. «Золотым стандартом» и первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является непрямая реакция иммунофлуоресценции (НИФ)
2. **Допускается использование альтернативных методов**, и в случае, если имеются явные клинические признаки заболевания, а альтернативный метод дает отрицательные результаты, необходимо использовать НИФ.

# Комплексный подход к диагностике аутоиммунных заболеваний

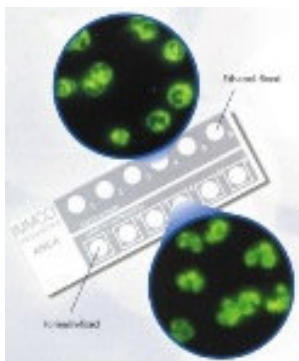
## Иммуноферментный анализ



## Иммуноблоттинг



## Непрямая иммунофлуоресценция



## Технология Multiplex



## Ключевые вопросы при выборе метода диагностики

Направления в диагностике АИЗ (ревматология,  
гастроэнтерология, эндокринология, гемостаз и т.д.)



Объем исследований по АИЗ



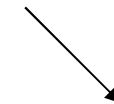
Себестоимость анализа



Периодичность проведения анализа



Необходимость автоматизации



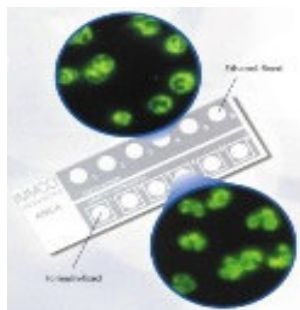
Имеющийся парк приборов

# Комплексный подход к диагностике аутоиммунных заболеваний

Orgentec



IMMCO



Orgentec, D-tek



Quantum Blue® Reader



Orgentec



D-tek



BlueDiver  
Instrument

 ZEUS Scientific



**Спасибо за внимание!**

**119991,  
г.Москва,  
Ленинские горы,  
МГУ им.Ломоносова,  
дом 1 стр.11,  
Тел. (495) 647-27-40  
[www.biochemmack.ru](http://www.biochemmack.ru)**

