

Диагностика аутоиммунных заболеваний

19

Диагностика ревматоидного артрита (РА) **743** Маркеры в диагностике везикуло-буллезных заболеваний кожи **746** Диагностика миастении **747** IgG антитела при иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II **748** С1-ингибитор (функциональная активность) **749** Современная диагностика антифосфолипидного синдрома **750** Иммуноблоты в диагностике аутоиммунных заболеваний **754** Ревматологическая диагностика **754** Диагностика васкулитов **756** Диагностика аутоиммунных гепатитов **760** Диагностика воспалительных заболеваний ЖКТ **760**

МАРКЕРЫ, ОПИСАННЫЕ В I ТОМЕ КАТАЛОГА

Активность ДНКазы / Антигены системы HLA (Human Leukocyte Antigens) / Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) / Антитела к C1q / Антитела к RNP-70 / Антитела к α -фодрину / Антитела к β 2-гликопротеину I (β 2-ГП I) / Антитела к аннексину V / Антитела к базальной мембране клубочков (анти-GMB) / Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость (BPI) / Антитела к гистонам / Антитела к двуспиральной ДНК (АТ к dsDNA) / Антитела к кардиолипину (анти-КЛ) / Антитела к катепсину G / Антитела к кератину / Антитела к компонентам SS-A и SS-B / Антитела к компоненту Sm / Антитела к лактоферрину / Антитела к лизоциму / Антитела к миелопероксидазе (MPO) / Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (анти-MCV) / Антитела к нуклеосомам / Антитела к односпиральной ДНК (АТ к ssDNA) / Антитела к протеиназе-3 (PR3) / Антитела к протромбину / Антитела к рибосомальному белку Р / Антитела к тромбину / Антитела к фосфолипидам / Антитела к центромере В (АЦА) и топоизомеразе (Scl-70) / Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) / Антитела к эластазе / Волчаночный антикоагулянт (ВА) / Кофакторы АФЛА / Миозит-специфические антитела (МСА) / Ревматоидный фактор (РФ) / С-реактивный белок (СРБ) / Тромбомодулин / Циркулирующие иммунные комплексы C1q и C3d (ЦИК C1q и C3d) / Элафин / ANA Detect / ASCA / ICAM-1 / sIL2R /

сокращения раздела:

АГ – антиген
АЗ – аутоиммунные заболевания
АТ – антитело
АФС – антифосфолипидный синдром
ИФА – иммуноферментный анализ
НВ – неонатальная волчанка

ПБЦ – первичный билиарный цирроз
РА – ревматоидный артрит
РФ – ревматоидный фактор
СЗСС – смешанное заболевание соединительной ткани
СКВ – системная красная волчанка

CREST-СИНДРОМ – синдром, включающий кальциноз (С), феномен Рейно (R), нарушение моторики пищевода (Е), склеродактилию (S) и телеангиэктазию (Т)
Ig – иммуноглобулин
SS – синдром Шегрена

Аутоиммунные заболевания (АЗ) развиваются в тех случаях, когда в организме появляются антитела (АТ) или клоны Т-клеток, направленные против собственных антигенов (АГ), которые способны разрушать клетки и ткани организма. В качестве аутоАГ могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, полисахара, имму-

ноглобулины. Различают органоспецифические, органонеспецифические и смешанные АЗ. Обнаружение в сыворотке крови различных аутоАТ имеет порой решающее диагностическое значение для подтверждения того или иного заболевания, тесно связано с активностью болезни или может определять прогноз. Применяемые лабо-

раторные тесты являются важным инструментом при выборе метода лечения и для мониторинга эффективности проводимой терапии.

Диагностика ревматоидного артрита (РА)

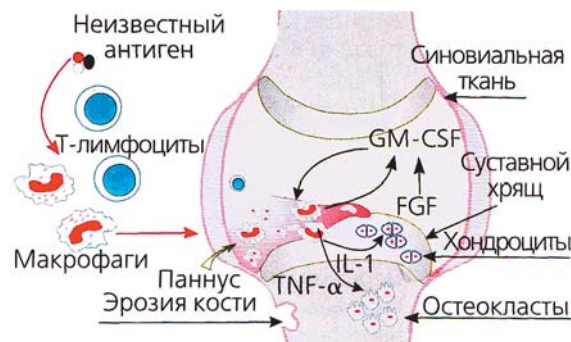
РА – хроническое прогрессирующее АЗ, сопровождающееся развитием симметричного воспаления синовиальных оболочек с поражением периферических суставов (синовит, эрозивный артрит) и системным воспалением внутренних органов.

Заболевание поражает около 1% населения земли. Кроме генетической предрасположенности (АГ HLA-DR4 и HLA-DR1) и гормональных нарушений (половые гормоны, пролактин) в развитии РА принимают участие иммунопатологические факторы. Причиной патологии могут быть вирусные (парвовирус, вирус Эпштейна-Барр) или бактериальные (микоплазмы, хламидии) инфекции, белки теплового шока и другие факторы. Суперантигены микробов могут вызывать неспецифическую поликлональную активацию В-лимфоцитов и срыв толерантности, что вызывает образование АТ, перекрестно реагирующих с АГ синовиальной оболочки сустава. Это приводит к отложению иммунных комплексов в синовиальной оболочке. В качестве АГ при РА выступают молекулы, ассоциированные с тканями сустава, такие как коллаген 2-го типа, человеческий гликопротеин хондроцитов-39, а также молекулы, не ассоциированные с тканями сустава, например цитруллинированные пептиды, глюкозо-6-фосфат изомеразы, белки теплового шока.

Повреждающее воздействие обеспечивается Т- и В-лимфоцитами, мигрирующими из посткапиллярных венул в синовиальную мембрану. Синовиальные клетки, несущие aberrantные HLA-АГ II класса и костимулирующие молекулы, презентруют потенциальный «артритогенный» пептид Т-лимфоцитам. Происходит поликлональная активация В-лимфоцитов, которые продуцируют иммуноглобулины, особенно ревматоидный фактор (РФ), представляющий собой АТ (IgM, G, A), направленные против Fc-фрагментов IgG. РФ и другие аутоАТ (против филаггрина, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и др.) участвуют в процессе повреждения суставных тканей и в фор-

мировании иммунных комплексов. Этот процесс поддерживается за счет индукции каскада компонента, привлечения нейтрофилов, активации ферментов лизосом, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и т.д.

Формирование РА



Однако основным механизмом развития РА является Т-клеточная активация с преобладанием CD4⁺ Th1. В результате активации клеточного иммунитета секретируются провоспалительные цитокины (TNF-α, INF-γ, IL-1, -8, -15-17 и RANKL – лиганд рецептора-активатора NF-κB), участвующие в иммунопатогенезе РА. Индукция РА может быть неспецифической или вызываться неизвестным АГ (см. рисунок), стимулирующим активацию Т-лимфоцитов активированными макрофагами. Содержание Т-лимфоцитов увеличивается в синовиальной жидкости и снижается в крови. Макрофаги секретируют TNF-α и IL-1, которые активируют остеокласты (ОК) и хондроциты. Это приводит к разрушению кости и хряща. В деструктивных процессах участвуют матриксные металлопротеиназы (MMPs; коллагеназа, стромализин, желатиназа). Хондроциты начинают продуцировать большое количество FGF и GM-CSF, в результате чего завершается цикл активации макрофагов. Кроме повреждения хряща развивается васкулит, увеличивается проницаемость мелких кровеносных сосудов, приводящая к отеку синовиальной оболочки и инфильтрации тканей нейтрофилами, Т-лимфоцитами, плазматическими и дендритными клетками. В результате пролиферации синовиоцитов происходит гипертрофия синовиальной оболочки, и на поверхности суставного хряща образуется агрессивная грануляционная ткань (паннус), содержащая макро-

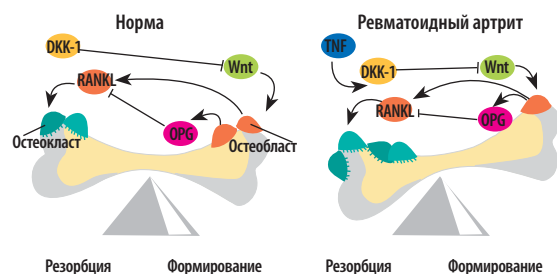
фаги, Т-лимфоциты, а также плазматические и активно пролиферирующие синовиальные клетки. Клетки паннуса продуцируют факторы активации остеокластов, которые участвуют в резорбции кости. В синовиальной жидкости находятся аутоАТ (РФ и др.), компоненты комплемента, гранулоциты с включениями в виде вакуолей, цитокины и ферменты.

Лабораторная диагностика РА основывается на определении РФ, АТ к кератину, циклическому цитруллинированному пептиду, модифицированному виментину.*

Dickkopf-1(DKK-1)

DKK-1 – это секретируемый протеин с м.м. 28 кДа, который действует как растворимый ингибитор сигнального пути Wnt. Этот путь активации передачи сигнала, опосредованной рецептором клеточной поверхности, регулирует гибель, пролиферацию, миграцию и поляризацию клеток. Установлена важная роль сигнального пути Wnt в усилении образования остеобластов (ОБ). Wnt-механизм направляет мезенхимальные стволовые клетки по пути дифференцировки ОБ. DKK-1 связывается с рецепторным комплексом на поверхности ОБ и блокирует Wnt-сигналинг, останавливая пролиферацию и дифференцировку этих клеток и повышая резорбцию кости через RANKL-индуцированный остеокластогенез. Напротив, блокада DKK-1 стимулирует дифференцировку ОБ.

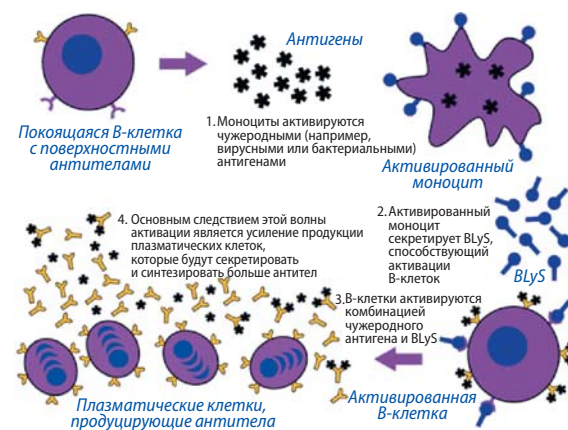
Роль сигнального пути Wnt в регуляции механизмов образования и резорбции кости



Путь Wnt-сигналинга усиливает образование ОБ. Формирование ОК контролируется количеством RANKL/TRANSE и OPG. При РА TNF-α запускает гиперэкспрессию Dkk-1, которая, в свою очередь, вызывает понижение экспрессии OPG. В результате этих процессов происходит резорбция кости.

Уровень DKK-1 повышен в сыворотке у пациентов с РА. И наоборот, уровень DKK-1 очень низкий у больных анкилозирующим спондилоартритом – формой артрита, ассоциированной с избыточным формированием кости. Отличительной чертой РА является наличие эрозии кости вследствие интенсивного разрушения костной ткани. Последние подходы к лечению РА нацелены как на угнетение воспаления, так и на понижение резорбции кости. Поскольку при РА уровень TNF-α увеличивается раньше Dkk-1, терапевтическое ингибирование TNF-α (эффективное лечение РА), вероятно, влияет на синтез Dkk-1 (см. рисунок).

Фактор активации В-клеток семейства TNF (BAFF)



BAFF (BLyS или TALL1) – это цитокин, экспрессируемый в основном клетками иммунной системы: нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, дендритными и фолликулярными дендритными клетками, активированными Т- и некоторыми злокачественно трансформированными В-лимфоцитами. BAFF связывается тремя различными рецепторами (BAFFR, TAC1 и BCMA), главным образом, экспрессируемыми на В-клетках, хотя активированные Т-клетки также экспрессируют BAFFR. BAFF является главным регулятором выживаемости периферических В-клеток, участвует в различных процессах, таких как переключение синтеза Ig с одного изотипа на другой или костимуляция В-клеток (см. рисунок).

Кроме своей основной роли в функционировании В-клеток, BAFF стимулирует активированные Т-клетки. Ослабление регуляции экспрессии

* Более подробную информацию см. стр. 757-759

этого мембраносвязанного белка, который легко может переходить в растворимую форму при протеолитическом расщеплении, приводит к АЗ у мышей.

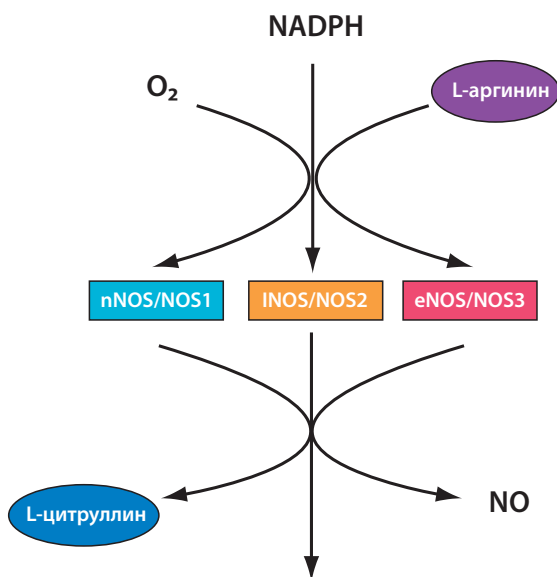
У человека BAFF имеет диагностическое значение при:

- аутоиммунных заболеваниях – повышение уровня BAFF (РА, СКВ, SS)
- иммунодефицитах – снижение уровня BAFF (дефицит IgA, СПИД)

Оксид азота (NO) и NO-синтазы (NOS)

NO является свободным радикалом с коротким временем полужизни *in vivo*, составляющим несколько секунд. В связи с этим, для непрямого определения NO в биологических жидкостях определяется уровень более стабильных NO-метаболитов, нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-). NO образуется при окислении L-аргинина с образованием цитруллина при участии NADPH и одной из трех изоформ ферментов семейства NOS: нейрональной (nNOS/NOS1), эндотелиальной (eNOS/NOS3) или индуцибельной (iNOS/NOS2). NO определен как плейотропный биологический медиатор, регулирующий различные функции: от нервной деятельности до регуляции иммунной системы. Экспрессия iNOS может быть индуцирована цитокинами, иммунными комплексами.

Синтез NO из L-аргинина и O_2



Эффекты NO в клетках-мишенях опосредуются через различные механизмы. К ним относятся: повышение проницаемости локальной сосудистой системы, ингибирование хондроцитопосредованного образования матрикса, деградация матрикса MMPs, модуляция клеточного иммунного ответа, продукция токсичных свободных радикалов. Использование ингибиторов NOS в экспериментальных моделях РА и у больных РА показало уменьшение синовиального воспаления, апоптоза и разрушения матрикса. Например, лечение больных РА анти-TNF- α моноклональными АТ (инфликсимаб) значительно сокращало экспрессию и активность iNOS и сопровождалось клиническим улучшением состояния большинства пациентов.

Антитела к инфликсимабу

Для лечения РА в комплексной терапии используют антицитокиновый препарат инфликсимаб, представляющий собой химерную молекулу, состоящую из переменных фрагментов мышечных АТ и фрагментов IgG1-АТ человека. Данный препарат нейтрализует воспалительную активность TNF- α . Кроме того, применяют химерный растворимый TNF- α -рецептор (TNF- α R), соединенный с Fc-фрагментом IgG и рекомбинантный рецепторный антагонист IL-1.

Инфликсимаб может вызывать комплементзависимый лизис клеток, экспрессирующих TNF- α . Одно из преимуществ этого препарата состоит в том, что он не подавляет активность родственного провоспалительного цитокина TNF- β , что позволяет в процессе лечения снизить риск развития инфекционных осложнений, таких как сепсис. В крупном многоцентровом испытании ATTRACT (anti-TNF trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy – исследование ингибиторов TNF при ревматоидном артрите на фоне приема других препаратов) 428 человек, не ответивших адекватно на метотрексат, были поделены на 5 групп, принимавших плацебо или инфликсимаб в дозах 3 и 10 мг/кг каждые 4 или 8 нед. Анализ результатов лечения к концу 54 недели показал, что комбинация инфликсимаба и метотрексата хорошо переносилась, и ее использование приводило к стабильному улучшению симптомов по сравнению с монотерапией метотрексатом (51 и

17,0% больных, соответственно, удовлетворяли критериям улучшения). Данные исследования ATTRACT достаточно убедительно показали эффективность и безопасность инфликсимаба при длительном приеме. Они также подтверждают способность инфликсимаба замедлять структурное повреждение суставов при длительном (2 года) применении.

Маркеры в диагностике везикуло-буллезных заболеваний кожи

К буллезным (пузырным) аутоиммунным дерматозам относят различные по этиологии заболевания кожи: пузырчатку, буллезные эпидермолиз и пемфигоид, паранеопластический пемфигус, герпетиформный дерматит Дюринга.

Пузырчатка – аутоиммунное заболевание с образованием внутриэпидермальных пузырей в коже, заполненных жидкостью и содержащих акантолитические клетки. В крови и в содержимом пузырей появляются аутоАТ против базальной мембраны эпидермиса и межклеточного вещества. Преобладает гуморальный иммунный ответ с отложением иммунных комплексов, что влечет активацию эстеразных протеолитических систем и развитие акантолиза (разрушение связи между клетками). Блокируется связь между клетками мальпигиевого (росткового) слоя и развивается межклеточный отек. По глубине локализации пузыря различают вульгарную и поверхностную пузырчатку.

Буллезный эпидермолиз – редкое аутоиммунное заболевание кожи и слизистых оболочек, характеризующееся наличием в крови аутоАТ к неколлагеновому (NC-1) домену коллагена VII типа – главного компонента якорных фибрилл, локализующихся в *lamina densa* кожи.

Буллезный пемфигоид – аутоиммунное хроническое заболевание с образованием на эритематозной коже крупных субэпидермальных пузырей, имеющих плотное покрытие. Различают также рубцующий пемфигоид. Как при буллезном, так и при рубцующем пемфигоидах появляются аутоАТ против базальной мембраны эпидермиса, которые, взаимодействуя с АГ мембраны, вызывают активацию комплемента. В результате формирования мембраноатакующих комплексов, обра-

зования хемоаттрактантов, привлекающих в очаг иммунокомпетентные клетки воспаления, происходит повреждение клеток базального слоя. Появляются субэпидермальные микровакуоли, которые сливаются, образуя пузыри.

Паранеопластический пемфигус – пузырчатое заболевание, связанное с лимфомой. Клиническая картина напоминает обыкновенную пузырчатку, буллезный пемфигоид или злокачественную эритему (синдром Стивенса-Джонсона). Заболевание плохо поддается лечению иммуносупрессантами и часто приводит к смерти.

Герпетиформный дерматит Дюринга (дД) – хроническое рецидивирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся герпетиформной сыпью и жгучим зудом. Часто больные страдают повышенной чувствительностью к препаратам йода или целиакией. Происходит отложение IgA-АТ в дермоэпидермальном слое кожи. В настоящее время дД считают разновидностью целиакии, при которой АТ образуются к кожному изоферменту тканевой транслугтаминазы.

Наблюдение за динамикой титров АТ у пациентов с установленным диагнозом буллезных аутоиммунных дерматозов может быть целесообразным в целях прогноза и коррекции терапии: клиническое улучшение на фоне остаточного титра АТ говорит о вероятности рецидива при прекращении лечения. Наряду с обычным гистологическим исследованием для диагностики иммунобуллезных дерматозов проводится реакция непрямой иммунофлуоресценции. При постановке диагноза результаты теста должны оцениваться в комплексе с данными гистологических и других видов исследований.

Антитела к эпителию кожи

Определение АТ к эпителию кожи (межклеточным АГ и АГ базальной мембраны) может быть использовано с целью диагностики, а иногда и прогноза пузырчатки, рубцующего пемфигоида и приобретенного буллезного эпидермолиза (ЕВА). АТ к эпителию встречаются в сыворотке у более чем 90% больных пузырчаткой в активной фазе заболевания. АТ к АГ базальной мембраны многослойного плоского эпителия присутствуют в 70% случаев при активной форме буллезного пемфигоида, у 50%

больных везикулярным пемфигоидом и ЕВА, и в 10% случаев у пациентов, страдающих рубцующим пемфигоидом.

Субстрат эпителия примата

Дифференциальная диагностика аутоиммунного поражения кожи при приобретенном буллезном эпидермолизе/пемфигоиде (характерны АТ к базальной мембране эпителия) осуществляется на основе непрямого иммунофлуоресцентного анализа АТ, связывающихся со специфическими АГ эпителия примата.

Субстрат ткани мочевого пузыря крысы

Субстрат ткани мочевого пузыря крысы содержит АГ – десмоплакин I и II и АГ буллезного пемфигоида. Основное назначение субстрата – диагностика и прогноз паранеопластического пемфигуса. Метод основан на непрямо́й иммунофлуоресценции, выявляющей связывание АТ сыворотки больных паранеопластическим пемфигусом с эпидермальными структурами мочевого пузыря крыс. Реакция связывания с сывороткой не наблюдается у больных с вульгарной пузырчаткой.

IgA-антитела к эпидермальной тканевой трансклутаминазе (анти-TGe IgA)

Тканевая эпидермальная трансклутаминаза (TGe) – цитозольный фермент, связанный с цитоплазматической мембраной при дифференцировке кератиноцитов. TGe является аутоАГ дД и сыворотка больных этим заболеванием содержит высокоаффинные IgA-АТ к TGe. Причиной клинических проявлений дД считают отложение IgA-TGe иммунных комплексов в коже. Другой гомологичный изофермент TG является аутоАГ целиакии, отсюда тесная ассоциация двух заболеваний: сыворотка пациентов с целиакией с кожными проявлениями или без них содержит АТ обоих типов: и эпидермального, и кишечного. Определение анти-TGe позволяет надежно зарегистрировать сопутствующий диагноз целиакии у пациентов с SS. Частота обнаружения АТ выше при SS, чем при других аутоиммунных заболеваниях, поэтому метод можно использовать для скрининга пациентов с SS, имеющих риск развития целиакии.

Диагностика миастении

Миастения (myasthenia gravis; MG) – аутоиммунное хроническое рецидивирующее заболевание с развитием прогрессирующей слабости скелетных мышц, блокировкой проведения импульса через нервно-мышечные синапсы. Заболевание обусловлено образованием аутоАТ к рецепторам ацетилхолина (см. рисунок). Связывание аутоАТ с рецепторами к ацетилхолину приводит к усилению фагоцитоза образовавшихся комплексов, комплемент-зависимому лизису, блокаде рецепторов и проведению импульса через нервно-мышечные синапсы. Разнообразные АТ и аутореактивные Т-лимфоциты оказывают влияние и на другие АГ, расположенные на постсинаптической мембране и в мышечной клетке: мышечно-специфическую тирозинкиназу – MuSK (мембранную молекулу), рецептор для риандина – RyR (кальциевый канал в саркоплазматическом ретикулуме), мышечный белок титин и др. Из-за структурной гомологии ацетилхолина, IFN-α и IL-12 возможно образование перекрестно реагирующих АТ к ним. Многие больные имеют аномалии в тимусе в виде фолликулярной гиперплазии. Возможно развитие доброкачественной тимомы. С MG ассоциированы различные АЗ.

Антитела к рецепторам ацетилхолина (АРА)

Исследование крови на АРА является наиболее информативным иммунологическим исследованием, позволяющим подтвердить диагноз приобретенной (аутоиммунной) MG. Основные показания к АРА-диагностике: клинические симптомы MG – опущение век (птоз), выраженная слабость после небольших физических нагрузок во всех группах мышц, нарушение глотания, изменение походки и др.

Рецепторы ацетилхолина расположены на концевой пластинке мышечного волокна (там, где мотонейрон контактирует с мышцей). Передача импульсов с нерва на мышцу происходит путем выделения ацетилхолина из нервного окончания и его диффузии через синаптическую щель к мышечному волокну. Тот факт, что иммунизация очищенными рецепторами ацетилхолина вызывает у экспериментальных животных состояние мышечной слабости, напоминающее MG у человека, по-

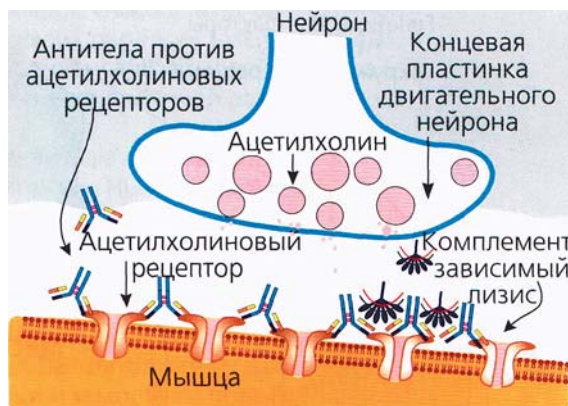
звояет предположить роль таких АТ в патогенезе данного заболевания. Анализ мышечной патологии при MG показал, что ни синтез ацетилхолина, ни его выделение в ответ на нервный импульс не нарушаются; по-видимому, высвобождаемый ацетилхолин менее эффективен в запуске механизма деполяризации мышцы (см. рисунок).

Дополнительным доказательством патогенной роли IgG-аутоАТ при этом заболевании явилось обнаружение транзиторной мышечной слабости у новорожденных, родившихся у матерей, страдающих тяжелой MG. Это серьезный аргумент, поскольку известно, что IgG способен проникать через плаценту в кровоток плода.

Считается, что IgG и комплемент действуют двумя способами: (1) увеличивая скорость рециклинга рецепторов ацетилхолина и (2) частично блокируя связывание с ними ацетилхолина.

Клеточная инфильтрация концевых пластинок при MG наблюдается редко, поэтому предполагают, что клетки-эффекторы в повреждение не вовлекаются.

Иммунопатогенез миастении



В норме передача импульса по нейрону достигает концевой пластинки и вызывает выделение ацетилхолина. Последний диффундирует через нервно-мышечный синапс, связывается с ацетилхолиновыми рецепторами мышцы и вызывает открытие ионных каналов в мышечной мембране, что инициирует мышечное сокращение. При тяжелой MG АРА блокируют связывание медиатора (ацетилхолина), поэтому эффект выделения из везикул уменьшается и мышца расслабляется.

Частота обнаружения АРА: 87% при генерализованной MG, 63% при глазной MG и 58% при ремиссии. Определение АРА чувствительнее электромиографии и используется для серологического контроля у больных при изменении

клинического состояния или в ходе иммуносупрессивной терапии. Если тест отрицателен у больных с клиническим подозрением на наличие MG, в качестве тестов второго и третьего порядка применяют определение блокирующих и модулирующих АТ АРА. Положительный тест на АРА может указывать на субклиническую MG или на положительную реактивность по отношению к кураре-подобным препаратам и определенным антибиотикам. Эти методы также информативны и в отношении тимомы: они положительны у 59% больных с тимомой, сочетающейся с MG.

IgG антитела при иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является одним из осложнений гепаринотерапии. Клиническое значение имеет ГИТ II типа, в основе которой – иммунная реакция, приводящая к активации и агрегации тромбоцитов с высвобождением веществ с прокоагулянтной активностью, а также активации эндотелия с образованием тканевого тромбопластина. Подобная стимуляция свертывающей системы крови значительно повышает риск тромбообразования, поэтому тромбоцитопения и наличие тромбозов определяют клиническую картину и исход заболевания. Парадоксально, но, несмотря на снижение числа тромбоцитов и применение гепарина, у пациентов с этим синдромом повышается риск тромбоза. Иногда пациенту с ГИТ требуется срочная операция на сердце или сосудах, но при этом нельзя применять гепарин. В этой ситуации возникает проблема применения альтернативных антикоагулянтов.

IgG-аутоАТ формируют комплекс с гепарином и тромбоцитарным фактором 4 (PF4) в кровеносном русле. Другим, Fc-концом, АТ связываются с FcγIIa рецептором на поверхности тромбоцитов, что приводит к их активации. Затем формируются микрочастицы из тромбоцитов, которые инициируют образование сгустков крови, а концентрация тромбоцитов в результате падает. Образование АТ к комплексу PF4-гепарин часто наблюдается у пациентов, получающих гепарин, но не у всех развивается тромбоцитопения или тромбоз. Это явление называют «эффектом айсберга».

В настоящее время применяют дополнительные методы лабораторной диагностики ГИТ, в том числе иммуноферментное определение АТ. Лечение ГИТ предусматривает немедленную отмену гепарина, а в большинстве случаев – проведение альтернативной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. Особое значение следует придавать профилактике ГИТ и ее осложнений. ГИТ является нечастой, но важной проблемой для анестезиологов из-за срочности и сложности ведения. Интраоперационное применение гепарина может запускать образование АТ ГИТ и иногда даже приводить к ГИТ с «поздним началом». Острая остановка дыхания или сердца после быстрого введения гепарина или острый внезапный эпизод интраоперационного образования «белых сгустков» предполагают диагноз ГИТ с быстрым началом, особенно если пациент в это время получает гепарин. Есть несколько подходов к ведению пациентов при операциях на сердце или на сосудах с острой или перенесенной ГИТ, поэтому выбор лечения зависит от опыта врача и возможности мониторинга. Через несколько месяцев после острой ГИТ и, особенно, если АТ ГИТ больше не определяются, возможно применение гепарина для интраоперационной антикоагуляции.

В заключение требуется добавить, что тромбоцитопения может иметь различную этиологию. Например, причиной тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры является сниженная протеазная активность фермента – ADAMTS-13, причем дефицит активности также может быть обусловлен АЗ.[•] Отметим, что за прошедший период компания Technoclone (Австрия) в дополнение к иммунофлуоресцентному набору для детекции ADAMTS-13 разработала две тест-системы в ИФА-формате для определения как активности, так и количества этой протеазы.

С1-ингибитор (функциональная активность)

С1-ингибитор угнетает активность сериновых протеаз C1r и C1s (субкомпонентов С1-эстеразы каскада системы комплемента), MASP-1 и MASP-2 (протеаз, активирующих лектиновый путь), а также плазмина, калликреина, фактора XIa, фактора XIIa. С1-ингибитор – полипептидная молекула с

м.м. 76 кДа, состоящая из N-концевого (113 аминокислот) и С-концевого (365 аминокислот) доменов. Концентрация С1-ингибитора в норме – 0,2 г/л (плазма).

С1-ингибитор является одним из классических белков острой фазы, показано положительное влияние интерферонов -α, -β и -γ на синтез С1-ингибитора моноцитами и фибробластами кожи человека. IL-6 (основной гепатостимулирующий фактор), действуя на клетки линий HepG2, вызывает синтез С1-ингибитора. Колонистимулирующий фактор макрофагов также увеличивает синтез этого белка моноцитами. INF-γ синергически увеличивает синтез С1-ингибитора клетками HepG2, стимулированными IL-6. Интерлейкин IL-1, действуя совместно с IL-6 и INF-γ, вызывает либо увеличение синтеза С1-ингибитора (с INF-γ), либо уменьшение (с IL-6).

С1-ингибитор имеет первостепенную диагностическую важность для дифференциации ангионевротического отека (АО) Квинке аллергического и псевдоаллергического происхождения. АО псевдоаллергической природы – тяжелое аутоиммунное заболевание, развивающееся при сниженном уровне С1-ингибитора. Псевдоаллергический АО может быть как врожденным (наследственный; НАО), так и приобретенным (ПАО).

НАО характеризуется следующими клиническими симптомами: несистемной красной волчанкой, гломерулонефритом, а также эпизодическими подкожными и слизистыми отеками. У пациентов с несистемным волчаночным гломерулонефритом прогноз неблагоприятный. Через 8-20 лет после постановки диагноза отмечается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность. Другое проявление несистемной красной волчанки с мембранопрлиферативным гломерулонефритом – развитие макроскопической гематурии, азотемии и васкулита.

Этиология ПАО связана, как правило, с появлением IgG аутоАТ против С1-ингибитора. АутоАТ другой специфичности играют, по-видимому, главную роль в приобретенной гемофилии и при гломерулонефрите. При дефиците С1-ингибитора патологическая активация системы комплемента, вызванная циркулирующими иммунными комплексами, криоглобулинами, парапротеинами, приводит к появлению крапивницы или ангиоэ-

• Подробнее о диагностике тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры, а также о роли ADAMTS-13 и его ингибитора см. I том каталога

демы. В настоящее время описаны случаи сочетанной СКВ и АО, СКВ-подобного состояния и гломерулонефрита. В литературе отмечают связь лимфопролиферативных процессов (лимфосептическая лейкемия, неходжкинская лимфома) с ПАО. Приобретенный дефицит С1-ингибитора может быть вызван инфекциями различной природы, например, парвовирусом. *Helicobacter pylori* также может приводить к дефициту С1-ингибитора и появлению симптомов АО. У больных с эхинококкозом, спустя 7 месяцев после оперативного вмешательства был обнаружен приобретенный дефицит С1-ингибитора.

Важно отличать этиологию несистемной и системной красной волчанки. При СКВ не обнаружено влияние аутоАТ к С1-ингибитору на его функциональную активность *in vitro*. Было показано, что этиология дисфункции С1-ингибитора при СКВ отличается от НАО, и от ПАО.

Отметим, что в 15% всех случаев дефицита С1-ингибитора его концентрация остается в норме, а снижена только его функциональная активность. Поэтому функциональная активность С1-ингибитора (ингибирующая способность) – наиболее ёмкий диагностический показатель.

Хромогенный метод, предлагаемый нашей компанией, позволяет определять активность С1-ингибитора по способности ингибировать С1-эстеразу.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Эпидемиология АФС. Согласно обновленным международным критериям 2006 года антифосфолипидный синдром (АФС) получил следующее определение. АФС – системное АЗ, которое клинически проявляется либо артериальным/венозным тромбозом различной локализации, либо синдромом невынашивания беременности (спонтанные аборты, выкидыши, внутриутробная гибель плода), при этом обязательно имеется хотя бы один из лабораторных признаков: высокий титр IgG или IgM к кардиолипину, высокий титр IgG или IgM к бета-2-гликопротеину-I (β 2-GPI) или наличие волчаночного антикоагулянта (ВА).

Требуется подчеркнуть, что любой из лабораторных признаков в отсутствие клинических симптомов не является достаточным условием для постановки диагноза АФС. Известно, что около 5% здоровых людей имеют повышенный титр антифосфолипидных антител (АФЛА), причем с возрастом в популяции процент АФЛА-положительных людей, не страдающих АФС, увеличивается. Этиология АФС до конца не выяснена, можно лишь утверждать, что существенную роль играет наследственный фактор, так новейшие исследования доказывают, что риск развития АФС ассоциирован с некоторыми HLA-генами (DRw53, DR7, DR4). Тем не менее, развитие патологии невозможно без запуска триггерных механизмов. Природа триггерных механизмов АФС может быть различной. Так, синдром развивается у больных с АЗ, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями (сифилис, гепатит С, герпесвирусная и ВИЧ-инфекция, малярия, микоплазмоз, бактериальный сепсис). Также инициация патологического процесса бывает связана с применением ряда лекарственных препаратов (кардиологических, гормональных, контрацептивных, психотропных и др.). Подобный побочный эффект известен для следующих препаратов: прокаинамид, новокаинамид, хинидин, пропранолол, гидралазин, фенитоин, хинин, хлорпромазин, амоксициллин и для высоких доз IFN- α . Таким образом, АФС может развиваться как самостоятельно, так и на фоне другого АЗ. В этой связи синдром подразделяют на первичный (развивается у лиц без АЗ) и *вторичный*. Надо сказать, что вторичный АФС встречается довольно часто на фоне большинства АЗ. По крайней мере, наличие высокого титра АФЛА отмечается значительно чаще при АЗ, чем в группе не страдающих АФС и другими АЗ (см. таблицу).

По международным критериям частота выявления АФС среди людей с патологией практически не зависит от формы заболевания (первичной или вторичной). В то же время по другим признакам наблюдается существенное отличие между первичным и вторичным АФС. У пациентов с вторичной формой чаще наблюдаются АТ к аннексину V, а по клинической картине чаще встречается СПНБ и ретикулярная асфиксия. У пациентов с первичной формой более распро-

странен синдром тромбоза глубоких вен, эмболия легочной артерии, а среди серологических маркеров чаще наблюдаются IgM-АТ к кардиолипину, АТ к β 2-GPI, АТ к окисленному липопротеину низкой плотности.

Аутоиммунное заболевание	Встречаемость высокого титра АФЛА
Контрольная группа (не страдающие АФС и другими АЗ)	5%
СКВ	25-50%
SS	42%
РА	33%
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	30%
Псориатический артрит	28%
Системный склероз	25%
Смешанное поражение соединительной ткани (синдром Шарпа)	22%
Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит (синдром Хортон-Магата-Брауна)	20%
Синдром Бехчета (большой афтоз Турена)	20%

Молекулярный механизм развития АФС.

В настоящее время известно, что при АФС главными мишенями АФЛА являются не сами отрицательно заряженные фосфолипиды, а ассоциированные с ними плазменные белки, так называемые «кофакторы». Комплекс кофактор-фосфолипид является неоэпитопом, т.е. АГ-детерминантой, к которой вырабатываются специфичные аутоАТ. Наиболее изученным кофактором является β 2-GPI. АТ к комплексу « β 2-GPI-кардиолипину» в настоящее время считаются признанным лабораторным критерием АФС. Однако спектр АТ при АФС значительно шире. С одной стороны, неоэпитоп может формироваться при взаимодействии кофакторов не только с кардиолипином, но и с другими фосфолипидами (фосфатидилсерином*, фосфатидилинозитолом, фосфатидиловой кислотой, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилхолином и т.д.). С другой стороны, при АФС присутствуют АТ к различным кофакторам. К настоящему времени помимо АТ к β 2-GPI известны АТ к протромбину (тромбину), протеину С, протеину S, тромбомодулину, аннексину V, аннексину II.

Антигены, к которым специфичны АФЛА

Фосфолипиды	кардиолипину, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидиловая кислота
Белки («кофакторы»)	1) β2-GPI 2) Витамин К-зависимые белки: протромбин (тромбин), протеин С, протеин S, тромбомодулин 3) Аннексины: аннексин V, аннексин II

Все эти различные по биологическим функциям плазменные белки объединяет лишь одно общее свойство: они образуют комплексы с отрицательно-заряженными фосфолипидами, формируя неоэпитоп. Отметим, что большинство АФЛА характеризуется прокоагулянтным действием, хотя некоторые из них обладают антикоагулянтным действием**^{••}, но, в целом, при АФС преобладают АТ с тромбогенным эффектом.

Недавно были обнаружены молекулярные механизмы, осложняющие течение АФС. Например, открыто патогенное действие β 2-GPI в развитии синдрома. Оказалось, что окисленный β 2-GPI способен связываться с дендритными клетками и активировать их, чем значительно усиливает процесс образования аутоАТ. Наличие антикардиолипиновых АТ (как, вероятно, любых аутоАТ) вызывает активацию компонентов комплемента, что приводит к более тяжелому состоянию, значительно повышается риск СПНБ на фоне АФС.

Современные критерии АФС. Предварительные международные критерии АФС (Саппоро, 1999 год) требовали для лабораторной диагностики АФС определение IgG- или IgM-АТ к кардиолипину с использованием ИФА и обнаружение волчаночного ВА в фосфолипид-зависимых коагуляционных тестах в двух или более исследованиях с интервалом не менее 6 недель. «Саппоровские» критерии позволяли выявлять лишь около 70-80% случаев АФС, причем частота выявления заболевания среди людей с первичной или вторичной формой патологии была практически одинаковой.

В 2004 году в Сиднее были разработаны обновленные Международные критерии АФС, которые в 2006 году были официально приняты и рекомендованы. Временной фактор для диагностики был увеличен по сравнению с «саппоровскими» критериями для того, чтобы уменьшить вероятность ложноположительных результатов.

*Некоторые исследователи полагают, что использование фосфатидилсерины вместо кардиолипина в β 2-GPI-зависимых ИФА-тестах увеличивает специфичность диагностики.

**Примером АФС-антител с антикоагулянтным действием служат антитела к протромбину и тромбину.

Саппоровские Критерии АФС (1999 г.) лабораторные параметры	Сиднеевские Критерии АФС (2006 г.) лабораторные параметры
1. IgG- или IgM-АТ к кардиолипину (ИФА) и/или	1. IgG- или IgM-АТ к кардиолипину (ИФА) и/или
2. Волчаночный антикоагулянт (клоттинг-тесты)	2. Волчаночный антикоагулянт (клоттинг-тесты) и/или
	3. IgG- или IgM-АТ β 2-GPI (ИФА)
2 раза на протяжении 6 недель	2 раза на протяжении 12 недель
клинические параметры	клинические параметры
1. Артериальный или венозный тромбоз различной локализации и/или	1. Артериальный или венозный тромбоз различной локализации и/или
2. Привычное невынашивание беременности (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода) и/или	2. Привычное невынашивание беременности (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода).
3. Другие ассоциированные патологии: Сердечно-сосудистые осложнения, кожные заболевания, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические расстройства	

В качестве достаточного лабораторного критерия предложен любой из трех компонентов, определяемый на протяжении не менее 12 недель после клинических проявлений:

1. ВА должен определяться не менее 2 раз на протяжении 12 недель;
2. IgG- или IgM-АТ к кардиолипину должны определяться не менее 2 раз в концентрациях выше 40 GPL/мл или 40 MPL/мл, либо выше 99-ого процентиля на протяжении не менее 12 недель;
3. IgG- или IgM-АТ к β 2-GPI должны определяться не менее 2 раз в концентрациях выше 99-ого процентиля внутренней лабораторной нормы на протяжении не менее 12 недель.

Можно отметить, что введение дополнительного теста (IgG/IgM-АТ к β 2-GPI) в международные критерии должно повысить чувствительность лабораторной диагностики АФС, однако для нового параметра еще не приняты единые международные нормы, поэтому рекомендуется выработать лабораторный диапазон ожидаемых значений. Что касается клинических проявлений АФС, то такие состояния, ассоциированные с АФС, как сердечно-сосудистые осложнения, кожные заболевания, тромбоцитопения, нефропатия, неврологические расстройства не вошли в перечень международных клинических критериев 2006 года. В действующие клинические критерии АФС из обширного перечня вошли лишь два: 1) артериальный или венозный тромбоз различной локализации, 2) привычное невынашивание беременности (спонтанные аборт, выкидыши, внутриутробная гибель плода до 20 недели гестации).

Перспективы лабораторной диагностики АФС.

Относительно классов Ig сравнительный анализ показал, что независимо от АГ (кардиолипин или β 2-GPI) титр IgG-АТ лучше коррелирует с клинической картиной, чем титры IgA- и IgM-АТ. Это вполне ожидаемо, т.к. фоновые значения IgM и IgA в большей степени подвержены изменениям при воспалительном процессе чем, например, при инфекции.

В течение последних 10-15 лет обнаружены разнообразные серологические маркеры, которые наряду с ВА и АТ к β 2-GPI, кардиолипину, также ассоциированы с АФС. Однако требуются дальнейшие исследования, для того чтобы выяснить механизмы развития АФС и оценить диагностическую значимость каждого из этих маркеров. В качестве дополнительных тестов на АФС в лабораторной практике все чаще используются следующие анализы: IgA-АТ к кардиолипину и β 2-GPI, АТ к фосфатидилсерину, протромбину, комплексу « β 2-GPI-протромбин», а так же АТ к аннексину V, протеинам S и C, фосфатидилинозитолу. Хотя уже относительно давно известно, что АФС сопряжен с повышенным риском развития инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний, лишь в последние годы на молекулярном уровне была установлена общность этиологии АФС с атеросклерозом. Так, в спектре АФС-АТ обнаружены АТ, специфичные к окисленным липопротеинам низкой плотности.

Особо стоит отметить тест-системы для определения АТ к аннексину V. Роль аннексина V особенно важна для предотвращения тромбообразования в сосудах плаценты. Аннексин V представлен

во многих тканях, но, главным образом, на эндотелиальных клетках и плаценте. Он играет роль в ингибировании системы свертывания крови, конкурируя с протромбином за сайт связывания фосфатидилсерина. Молекулы аннексина V образуют на поверхности молекул фосфолипидов блокирующий слой. АТ к аннексину V приводят к нарушению фосфолипид-блокирующего слоя, т.е. к повышению тромбогенной активности тромбина. Наличие АТ к аннексину V является одним из диагностических показателей АФС (особенно при СПНБ), однако этот показатель пока не является официально утвержденным международным сообществом.

Лабораторная диагностика АФС в последние два десятилетия бурно развивалась. Одним из важных факторов выработки диагностических критериев была обширная статистика по АКЛА и анти-β2-GPI тестам, невозможная без использования ИФА-метода. В настоящее время выполнение анализов может быть полностью автоматизировано. В 2005 году появился первый автомат «Alegria» на основе ИФА-метода, специально предназначенный для диагностики АЗ, с широкой панелью тестов для АФС-скрининга.

Алгоритм проведения лабораторной диагностики АФС. С одной стороны, принятые международные критерии АФС необходимы для окончательной постановки диагноза. С другой стороны, в последнее время появились методики, не попавшие в международные критерии, которые, однако, позволяют с большей чувствительностью и производительностью проводить скрининговые исследования. Кроме того, существуют методики, также не попавшие в международные критерии, но которые могут использоваться как дополнительные и имеют очевидную диагностическую ценность (например, АТ к аннексину V). Поэтому, учитывая возможности современного лабораторного анализа, целесообразно выработать алгоритм проведения тестов, оправданный не только диагностическим, но и экономическим аспектом. Можно предложить 3 этапа:

- **Первый этап – СКРИНИНГ.** На первом этапе проводятся скрининговые тесты на наличие ВА и АФЛА. Для скрининга группы без очевидных АЗ, где ожидается невысокий процент выявления лиц с АФС, имеет смысл использовать тест-

системы с высокой чувствительностью к АФЛА. Для этой цели предназначен ИФА-набор «Анти-фосфолипид скрининг IgG/IgM». В каждой лунке планшета сорбирован β2-GPI в комплексе со смесью фосфолипидов: кардиолипином, фосфатидилсеринном, фосфатидилинозитолом, фосфатидиловой кислотой; в состав набора входят два конъюгата для дифференциального определения либо IgG-, либо IgM-АТ, специфичных к указанному комплексу АГ. Эта методика характеризуется более высокой чувствительностью к АФЛА, чем, например, методика определения АТ к кардиолипину или к β2-GPI, однако специфичность скринингового теста ниже.

- **Второй этап – МЕЖДУНАРОДНЫЕ КРИТЕРИИ.**

Образцы с положительными результатами по скрининговому исследованию необходимо протестировать согласно методикам, прописанным в Сиднеевских лабораторных критериях АФС (2006 г.), т.е. определить IgG/IgM-АТ к кардиолипину, IgG/IgM-АТ к β2-GPI и ВА. Таким образом, можно исключить ложноположительные результаты, полученные в результате скринингового исследования. Важно заметить, что полное определение ВА согласно международным критериям должно включать все стадии скрининговых и подтверждающих тестов. • Подчеркнем, что достаточным условием для диагностики является наличие всего одного положительного лабораторного показателя АФС (при условии наличия клинической картины), но на протяжении не менее 12 недель.

- **Третий этап – ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.**

Если клиническая картина не соответствует результатам анализа, полученным на первом и втором этапах диагностического алгоритма, то выяснению причин патологии может способствовать проведение дополнительных тестов, таких как дифференциальное определение АТ (G, M, A) к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину, фосфатидиловой кислоте, протромбину, аннексину V, а также IgA-АТ к кардиолипину, β2-GPI. Хотя эти методики в настоящее время не прописаны в официальных международных критериях АФС, однако многочисленные исследования доказывают, что данные АТ задействованы в развитии этого АЗ.

• Подробнее см.
I том каталога

Автоматизация АФС-скрининга. Все перечисленные методики по определению АФЛА можно проводить либо в ИФА-формате, либо на автомате «Alegria», специально предназначенном для диагностики АЗ, где имеется широкая панель тестов для АФС-скрининга. Выполняемые на автомате тесты не требуют дополнительной постановки калибраторов и контролей, поэтому идеально подходят для проведения даже единичных анализов. В то же время возможность одновременной загрузки 30 образцов позволяет использовать автомат «Alegria» для широкого скрининга АФС, тем более, что для этого предназначены высокочувствительные тесты «Анти-фосфолипид скрининг IgG» и «Анти-фосфолипид скрининг IgM».

Иммуноблоты в диагностике аутоиммунных заболеваний

Характеристика иммуноблотов от Orgentec

- до 9 АГ на одном блот-стрипе
- легкость в использовании: простой протокол, все реагенты готовы для работы
- быстрая и точно воспроизводимая технология в любой лаборатории
- высокая надежность результатов благодаря использованию трех контрольных линий: контроля cut-off, контроля сывороточного образца и ферментного контроля, подтверждающего качество и функциональность тест-системы
- каждый стрип имеет индивидуальную маркировку
- результат может оцениваться визуально без дополнительного оборудования
- легкая интерпретация и полуколичественная оценка результатов с включенным в набор калибровочным стрипом, положительные и отрицательные результаты различаются четко
- экономичность как при низкой, так и при высокой загрузке лаборатории
- превосходные чувствительность и специфичность благодаря использованию очищенных или рекомбинантных АГ

Иммуноблоты от компании Orgentec прекрасно дополняют ИФА и иммунофлуорес-

центный (ИФЛА) анализ в диагностике АЗ и используются в следующих важнейших областях диагностики:

- воспалительные ревматоидные заболевания
- васкулиты
- гастроэнтерологические заболевания

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ANA-9-Line, Nucleo-9-Line

Антинуклеарные антитела (ANA) направлены против распространенных АГ клеточных ядер. Они детектируются у пациентов с различными заболеваниями, особенно при системных ревматоидных заболеваниях. **Показания к проведению диагностики:** скрининг и подтверждение в случаях предполагаемого диагноза системных ревматоидных заболеваний или аутоиммунного гепатита.

Антигены-мишени:

- **ANA-9-Line:** SS-A (60), SS-A 52 (Ro 52), SS-B (La), Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1, центромера B, Rib-P
- **Nucleo-9-Line:** dsDNA, нуклеосома, SS-A (Ro), SS-B (La), Sm, RNP/Sm, Scl, Jo-1, центромера B

Краткое описание и клиническая значимость.

Системные АЗ мультифакторны в клинических проявлениях и имеют большое количество сходных симптомов. Присутствие аутоАТ против внутриклеточных АГ (цитоплазмы, нуклеоплазмы, ядерного матрикса и нуклеосом) – фактически один из признаков системного АЗ. Системные АЗ можно дифференцировать по профилю ANA, что делает их идеальным диагностическим маркером. Однако при детекции ANA с использованием ИФЛА на HEp-2 клетках необходима дальнейшая дифференциальная диагностика по следующим причинам:

- множественная специфичность половины ИФЛА-положительных образцов;
- образцы от «здоровых лиц», положительные в ИФЛА, отрицательны при анализе диагностически значимых специфических АТ;
- отрицательный ИФЛА не исключает наличия некоторых специфических АТ к экстрагируемым ядерным АГ (ENA);
- вариабельность интерпретации ИФЛА между различными лабораториями находится в пределах 36-51% коэффициента вариации.

Наиболее распространённые ассоциированные с наличием ANA болезни

Тип антител	Ассоциированное заболевание
dsDNA	СКВ
Нуклеосомы	СКВ
SmBB', SmD	СКВ
SS-A/RO	SS, СКВ (20-30) %, HB, PA
SS-B/LA	СКВ, SS
U1-RNP	СКВ, СЗСС
Рибосомальные белки	СКВ (иногда этот вид АТ связывают с нейropsychическими нарушениями)
CENP-B	CREST-синдром
Jo-1	Полимиозит/дерматомиозит
Scl-70	Склеродермия

Myositis plus

Этот блот дает возможность точного определения АТ, которые ранее возможно было определить только с помощью ИФЛА.

Назначение:

- диагностика и дифференциальная диагностика аутоиммунного миозита, первичного билиарного цирроза (ПБЦ), а также других АЗ
- дифференциальная диагностика миозита и симптоматически похожих заболеваний для точного прогноза прогрессирования болезни

Преимущества:

- достоверная дифференциация АТ к цитоплазматическим АГ: в этих случаях ИФЛА не обеспечивает однозначно трактуемых результатов.
- определяются АТ к 9 различным АГ в одной постановке
- применяются аутентичные АГ: SRP-комплекса (сигнал-узнающей частицы) со всеми 6 полипептидами и 7SL-PHK и неденатурированный АГ Ku (p70/80)

Антигены-мишени: M2 (митохондриальный АГ, субтип 2), Jo-1 (гистидил-тРНК-синтаза), PL-7 (треонил-тРНК-синтаза), PL-12 (аланил-тРНК-синтаза), PM-Scl-100, Mi-2, Ku (p70/80), SRP (сигнал-узнающая частица), Rib-P

Краткое описание и клиническая значимость. Дерматомиозит, полимиозит и миозит с включениями являются идиопатическими воспалительными заболеваниями неизвестной этиологии.

Они характеризуются мышечной слабостью и атрофией проксимальной мускулатуры; прогрессия заболевания обычно подострая. Эти миопатии относят к АЗ. Идиопатические миозиты часто ассоциированы с другими АЗ и болезнями соединительной ткани или обладают схожими симптомами, что иногда делает точную диагностику затруднительной. Примерно из 90% пациентов, у которых обнаруживают АТ, у 60% они направлены к специфическим ядерным и/или цитоплазматическим АГ. В 20% случаев АГ-мишенями являются рибонуклеопротеины, участвующие в биосинтезе белков (тРНК-синтазы, SRP).

Миозит-специфические антитела (MSA) являются маркером идиопатических миозитов. Они могут выявляться перед клинической манифестацией заболевания и исчезают после успешного лечения. Миозит-ассоциированные аутоантитела (MAA), кроме идиопатических миозитов, также обнаруживаются у пациентов, страдающих другими АЗ. В иммуноблоте Myositis plus использованы типичные и наиболее распространенные АГ для выявления MSA и MAA. Благодаря сочетанию выбранных АГ можно быстро и просто проводить диагностику и дифференциальную диагностику идиопатических миозитов и заболеваний со схожими или аналогичными симптомами. Сочетание используемых АГ в тесте Myositis plus также позволяет дифференцировать аутоАТ к рибосомам и митохондриям, которые дают цитоплазматический тип свечения в ИФЛА.

АМА-M2 – это гетерогенная группа аутоАТ, направленных к различным белкам внутренней и внешней сторон митохондриальной мембраны. АМА подтипа M2 направлены к эпитопам комплекса пируватдегидрогеназы. Высокая чувствительность и специфичность аутоАТ M2 делает их прекрасным инструментом для выявления ПБЦ.

Анти-Jo-1. Jo-1 – это цитоплазматический фермент, катализирующий связывание гистидина со специфической тРНК в процессе биосинтеза белка. АТ к Jo-1, гистидил-тРНК синтазе, являются наиболее частыми MSA. Примерно у 90% пациентов с анти-Jo-1 развивается миозит.

Анти-PL-7 направлены против треонил-тРНК-синтазы цитоплазмы. Анти-PL-7 – это MSA, но они очень редки, встречаются менее чем в 3% случаев.

Анти-PL-12 – это еще одни MSA к аланил-тРНК-синтетазе цитоплазмы. Они также встречаются менее чем в 3% случаев.

Анти-Mi-2. Мишень этих АТ – центральный компонент мультибелкового комплекса (NuRD), катализирующего модификацию хроматиновой структуры и, таким образом, действующего как активатор или репрессор транскрипции. MSA к белку Mi-2 являются диагностическим маркером идиопатического миозита. Среди больных с положительными результатами анти-Mi-2 примерно 95% страдают дерматомиозитом и 3% – полимиозитом.

Анти-SRP. Мишень этих АТ – сигнал-узнающая частица (SRP), цитоплазматический рибонуклеопротеиновый комплекс, ответственный за транслокацию вновь синтезированных протеинов из рибосом в эндоплазматический ретикулум. Анти-SRP АТ могут выявляться в случаях тяжелого миозита. Их встречаемость при миозитах составляет около 4%; примерно у четверти SRP-положительных пациентов обнаруживают клинические признаки дерматомиозита.

Анти-Rib-P. Мишень этих АТ – специфические регионы фосфопротеинов P0 (38 кДа), P1 (19 кДа) и P2 (17 кДа) субъединицы 60S рибосомального комплекса. Rib-P АТ являются диагностическим маркером СКВ. Они выявляются у 10-20 % больных, в первую очередь в активной фазе заболевания; их редко обнаруживают у пациентов с другими АЗ. У пациентов, страдающих склеродермией, присутствие Rib-P АТ может указывать на перекрестный синдром склеродермия/СКВ.

Анти-PM-Scl-100 направлены против эпитопов экзосом мультиферментного комплекса, состоящего из нескольких РНК-связывающих белков и ферментов с экзорибонуклеазной функцией, и играющего важную роль в процессинге РНК. АутоАТ к PM-Scl-100 являются важным индикатором при overlap-синдроме (миозите, ассоциированном с диффузными болезнями соединительной ткани). Они могут обнаруживаться примерно у четверти пациентов с перекрестным синдромом миозит/склеродермия, но в случаях склеродермии или миозита отдельно они выявляются редко, в 2 и 6% случаев, соответственно.

Анти-Ku (p70/80). Мишень этих МАА – Ку-антиген, АТФ-зависимая ДНК-хеликаза. АТ к Ku вы-

являются у примерно 7% больных с миозитами. Они также определяются при СКВ или SS.

ДИАГНОСТИКА ВАСКУЛИТОВ

ANCA-3-Line

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – группа АТ, специфичных к компонентам цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов; найдены у пациентов с некротизирующим гломерулонефритом и СКВ. ANCA специфичны для гранулематоза Вегенера, синдрома Гудпасчера и микроскопического полиангиита.

Назначение:

- быстрая и ранняя диагностика системных васкулитов: крайне важна при подозрении на ANCA-ассоциированный васкулит и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, а также для своевременного начала терапии
 - дифференциальная диагностика системных АЗ
- Антигены-мишени:** PR3 (протеиназа 3), MPO (миелопероксидаза), GBM (клубочковая базальная мембрана)

Краткое описание и клиническая значимость:

PR3 (протеиназа 3) является классическим аутоАГ при гранулематозе Вегенера с клинической специфичностью более 95%. Обычно титр АТ коррелирует с активностью заболевания. В большинстве случаев при активной фазе заболевания могут быть обнаружены очень высокие титры анти-PR3 АТ. В период проведения терапии титр АТ уменьшается и результаты становятся отрицательными к началу ремиссии.

MPO (миелопероксидаза) является аутоАГ-мишенью в основном (70%) при микроскопическом полиангиите (МПА). Так как дифференциальная диагностика между МПА и другими АЗ с пульмоноренальным синдромом (например, синдромом Гудпасчера, СКВ, гранулематозом Вегенера) часто затруднена, очень важным является выявление АТ к MPO, особенно на ранней стадии диагностики.

GBM (клубочковая базальная мембрана). Реактивность специфичных анти-GBM АТ при синдроме Гудпасчера направлена к 29 кДа домену NC1 α3 цепи коллагена IV типа GBM. Изначально синдром Гудпасчера является АЗ почек, включающим гломерулонефрит, легочные геморрагии и образование анти-GBM АТ.

Anti-MCV

АНТИТЕЛА К МОДИФИЦИРОВАННОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ВИМЕНТИНУ

Высокочувствительный маркер для диагностики и мониторинга ревматоидного артрита



NEW

**ВНИМАНИЕ! НОВЫЙ ЭКСПРЕСС-ТЕСТ
RHEUMACHEC®: АНТИ-MCV + РФ**

Ревматоидный артрит (РА) – одно из самых распространенных аутоиммунных заболеваний человека. Основным характерным признаком РА является воспаление сустава, которое приводит к разрушению сустава и нарушению его функции. Ранняя диагностика РА и незамедлительно начатое соответствующее лечение принципиально для профилактики разрушения сустава и качества жизни пациентов. Диагностика осложняется тем, что на ранних стадиях клинические признаки неспецифичны: слабость, усталость, апатия, депрессия, ночное потоотделение, повышенная чувствительность к изменениям погоды, утренняя скованность и боль в суставах, напряженность в мышцах. РА диагностируется по клинической манифестации заболевания и серологическому исследованию. До сих пор лабораторная диагностика РА ограничивается в основном определением ревматоидного фактора (РФ). РФ – чувствительный серологический маркер РА с умеренной специфичностью – около 70%. Показано, что антитела против цитруллиновых остатков в белках филаментов определяются у РФ-негативных пациентов.

Из-за высокой специфичности компания ORGENTEC (Германия) сосредоточила свои усилия на белке виментине как ключевом маркере диагностики РА и создала набор для определения антител к модифицированному цитруллинированному виментину (Mutated Citrullinated Vimentin - MCV) с высокими чувствительностью и специфичностью для РА.

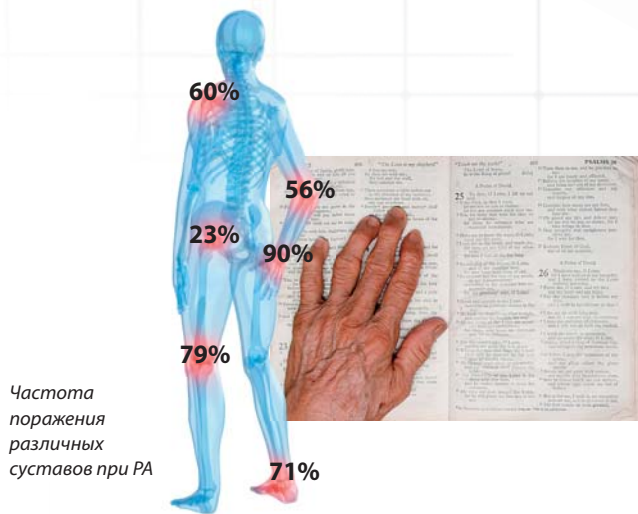
Роль антител к цитруллинированным пептидам в лабораторной диагностике ревматоидного артрита с включением критериев ACR



РА - ревматоидный артрит, РФ - ревматоидный фактор
анти-CCP - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
анти-MCV - антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
АСРА - антитела к цитруллинированным пептидам
П - положительный результат. Н - негативный (отрицательный) результат
ACR - критерии Американской Ревматологической Ассоциации

ВИМЕНТИН

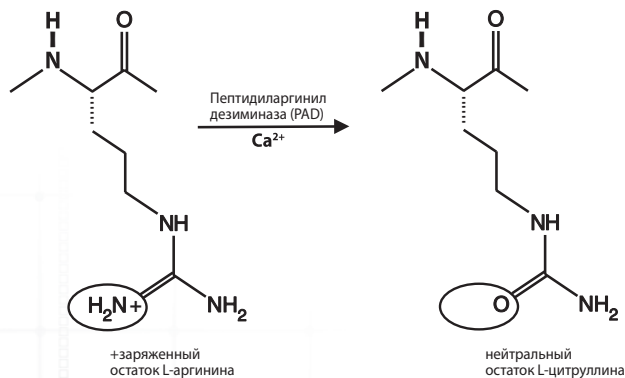
Виментин является белком цитоскелета различных типов клеток, таких как клетки мезенхимы и эндотелия, фибробласты, хондроциты и остециты. Он используется в качестве маркера опухолей мягких тканей. С 1994 г. виментин (ранее известный как Sa-антиген) упоминается в контексте РА. Виментин – широко распространенный в организме цитруллинированный белок, который синтезируется и модифицируется макрофагами под регуляцией провоспалительных и воспалительных цитокинов. Его высвобождение в процессе



апоптоза и некроза не влияет сильно на внеклеточную концентрацию. Виментин синтезируется эндоплазматическим ретикуломом и комплексом Гольджи и встречается в синовиальной ткани пациентов с РА. Положительно заряженная аминотерминальная последовательность позволяет виментину прямо связываться с фосфолипидами мембраны ЭПР. Структура С-концевой последовательности позволяет осуществлять транспорт из ЭПР в комплекс Гольджи.

ЦИТРУЛЛИНИРОВАНИЕ

Цитруллин - это повсеместно встречающаяся, не входящая в состав белков, аминокислота, которая является промежуточным продуктом обмена мочевины. Во многих белках синовиальной жидкости обнаруживаются аргининовые остатки. Фермент пептидил-аргинин дезимидаза (PAD), который находится в большом количестве в синовиальной жидкости при воспалении (в виде изоформ PAD2 и PAD4), катализирует процесс превращения аргинина в цитруллин. Изоферменты PAD2 и PAD4 цитруллинируют многие синовиальные белки, включая виментин. Цитруллинированные циклические пептиды активируют Т-лимфоциты и связываются с HLA-DR4 на поверхности антиген-представляющих клеток.



МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ВИМЕНТИНА

С помощью современного протеомного анализа и определения параметров эпитопов исследователи компании ORGENTEC смогли показать, что виментин обладает многими свойствами, необходимыми для цитруллинирования. Цитруллинирование виментина ферментом PAD приводит к изменению структуры белка и росту возможных эпитопов-мишеней аутоантител, связанных с РА. Дополнительно были идентифицированы различные изоформы, образованные превращением аргининовых остатков в цитруллин. ORGENTEC выбрал из многих модифицированных цитруллинированных изоформ виментина те, на которые пациенты с РА дают максимальный антителы ответ. Для одной из этих модифицированных цитруллинированных изоформ было доказано, что она специфична только

для пациентов с РА. Эта форма была получена, и ее специфичность в качестве мишени для аутоантител была охарактеризована. Выбор антигена **естественного происхождения** сделан на основе его наилучших характеристик чувствительности и специфичности. Новый маркер ORGENTEC Анти-MCV – это качественный скачок в диагностике РА, с которым связаны широкие возможности. Антитела против цитруллинированного виментина высоко специфичны для диагностики РА: специфичность составила 98%.

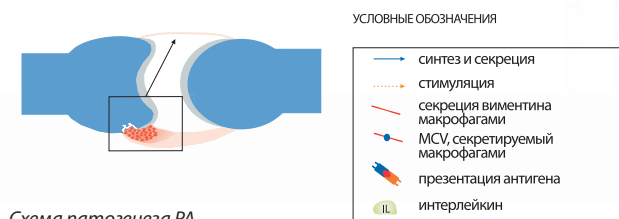
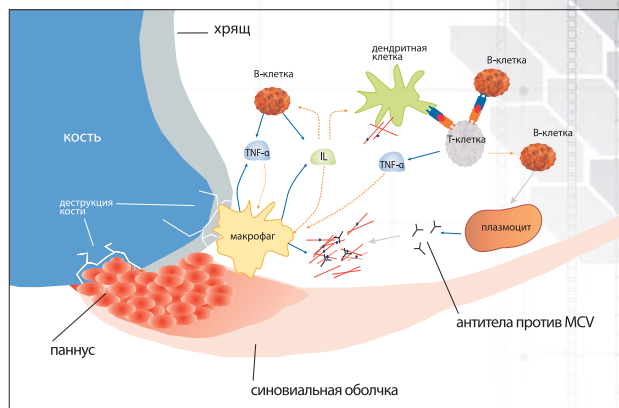


Схема патогенеза РА

СРАВНЕНИЕ АНТИТЕЛ К MCV И CCR

/циклический цитруллиновый пептид

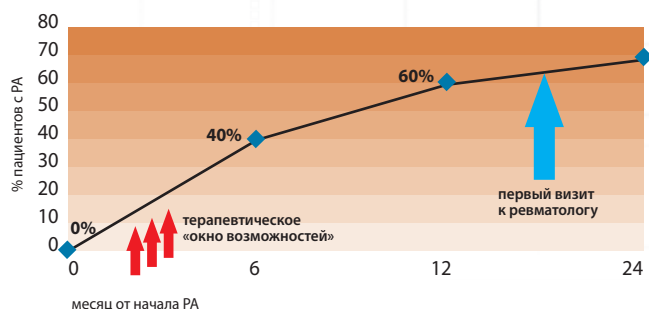
Вплоть до настоящего момента комбинация **анти-ССР + РФ** была лучшим выбором в диагностике РА. С появлением анти-MCV ситуация кардинально изменилась:

Характеристика анти-MCV

- **Естественный белок с большим числом эпитопов**
ССР является синтетическим белком на основе филаггрина, другого структурного белка, близкого виментину (содержится в кератогиалиновых гранулах эпителия слизистых оболочек). Молекула филаггрина меньше виментина в 20 раз, следовательно, обладает меньшим количеством эпитопов. В отличие от синтетического белка CCR виментин является естественным человеческим белком с известной структурой, обнаруженным в синовиальной ткани при РА. В то время как CCR имеет только 1 или 2 возможных для детекции эпитопов, виментин имеет **до 45 возможных доменов, которые могут цитруллинироваться**.

- **Более высокая чувствительность**

Очень часто анти-MCV выявляются за несколько лет до появления первых клинических признаков РА. Это принципиально для сохранения суставов и замедления активности болезни при ранней диагностике и своевременной активной терапии. Пациент попадает к ревматологу в среднем на 21-м месяце болезни, до этого он обращается к врачам других специальностей. К этому моменту у 60% пациентов развиваются необратимые повреждения суставов,



т.е. лучшее время для терапии упущено. При ранней диагностике с помощью анти-MCV «окно возможностей» не упускается, при этом терапевтическое вмешательство на ранних стадиях будет менее агрессивным и более щадящим (меньше побочных эффектов). На ранних стадиях анти-MCV помогает дифференцировать РА с вирусными заболеваниями и спортивными травмами, а также пациентов с атипичной клинической картиной. Около половины РФ-негативных пациентов выявляются с помощью анти-MCV. Комбинация анти-MCV с РФ увеличивает чувствительность почти до 100%.

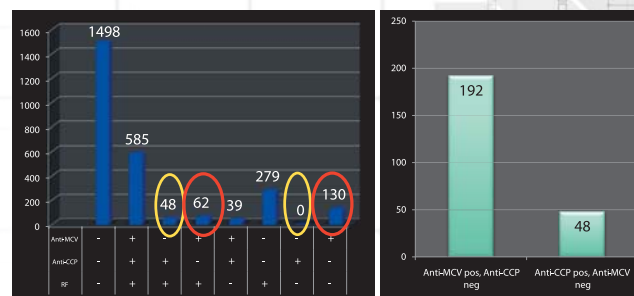
- **Исключительная корреляция с активностью заболевания**
Длительное наблюдение больных с РА привело к следующим выводам: повышенная концентрация анти-MCV антител специфична для пациентов с РА и значительно коррелирует с активностью болезни. Определение только анти-MCV оказалось для прогноза РА лучшим показателем (оценка проводилась по индексу DAS28, коэффициент корреляции Пирсона 0,404, $P < 0,0001$). Его уровень значительно снижался после успешной терапии инфликсимабом, коррелируя с DAS28, (для анти-CCP такой корреляции не найдено). Использование анти-MCV вместе с РФ и анти-CCP расширяет диагностический спектр: у пациентов, имеющих анти-MCV+, анти-CCP-, РА протекает более агрессивно по сравнению с пациентами анти-MCV-, анти-CCP-. Анти-MCV - прекрасный прогностический маркер для раннего РА с клиническими проявлениями, приводящими к деструкции хряща.

Сравнение тестов для диагностики РА

	РФ IgM	РФ IgA	Анти-CCP2	Анти-MCV
чувствительность для РА	60-80%	44%	39-94%	69,5-82%
специфичность для РА	80-95%	84%	81-100%	90,3-98%
чувствительность для раннего РА	15-30%	29-39%	25-58%	57-71%
корреляция с активностью	сомнительна	да	нет	да
корреляция с исходом болезни	да	да	да	да
ассоциация с внесуставными проявлениями	да	да	да	неизвестна



Кат. №	наименование
416-5480	Анти-MCV для ИФА, 96 тестов
416-2480/12	Анти-MCV для анализатора Alegria, 12 тестов
416-2480/24	Анти-MCV для анализатора Alegria, 24 теста
ORG-170	Экспресс-тест Rheumachec®, 10 тестов



Частота встречаемости различных аутоантител у лиц при подозрении на РА

NEW RHEUMACHES® ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Компания Orgentec предлагает комбинированный экспресс-тест для диагностики РА Rheumachec®

- одновременное определение РФ и анти-MCV на одной тест-кассете
- время анализа – 15 минут
- для анализа необходима только капля капиллярной цельной крови (10 мкл)
- тест имеет хорошую согласованность с результатами иммуноферментного анализа (93 и 98% для положительного и отрицательного результатов соответственно).

Анализ анти-MCV вместе с РФ и в комбинации с анти-CCP полезен у пациентов с предполагаемым воспалительным заболеванием суставов для диагностики, стратификации и мониторинга РА.

Тест Анти-MCV доступен в различных форматах: иммуноферментный набор, набор для автоматического анализатора Alegria и экспресс-тест Rheumachec.

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ ГЕПАТИТОВ

Liver-7-Line

При аутоиммунных гепатитах (АИГ) ранняя диагностика важна для исключения других возможных диагнозов, таких как ПБЦ, и для прогноза течения заболевания.

Назначение: для первичной и дифференциальной диагностики АИГ при наличии сомнительных симптомов.

Преимущества:

- одновременное определение 7 различных видов аутоАТ
- дифференциация 3 различных видов ASMA (АТ к АГ гладкой мускулатуры): F-актину, миозину и десмину, ИФЛА в этом случае дает совершенно гомогенный паттерн
- дифференциация ASMA для исключения других заболеваний в диагностике ПБЦ

Liver-7-Line – первый тест, который позволяет легко и экономично дифференцировать аутоАТ против АГ гладкой мускулатуры (ASMA) в формате иммуноблота

Антигены-мишени: M2 (митохондриальный АГ субтипа 2), SLA/LP (растворимый АГ печени/поджелудочной железы), LKM-1 (АГ микросом печени/почек типа 1), LC1 (цитоплазматический АГ печени типа 1); АГ ASMA: F-актин, миозин, десмин.*

ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ

Gastro-5-Line

Язвенный колит, целиакия и пернициозная анемия являются заболеваниями пищеварительного тракта, которые могут иметь очень серьезные последствия. Очень часто пациенты имеют симптомы заболевания в течение долгого времени до выставления диагноза.

Назначение:

- первичная диагностика с неясными симптомами
- диагностика и дифференциальная диагностика в одном тесте (например, болезнь Крона)

- определение IgG- и IgA-АТ: важно для диагностики целиакии

Преимущества:

- одновременное определение 5 различных видов аутоАТ
 - определяются IgG- и IgA-АТ в одной постановке
- Антигены-мишени:** внутренний фактор, париетальные клетки, глиадин, тканевая транслугтаминаза, маннан (из бактерий *Saccharomyces cerevisiae*).

Краткое описание и клиническая значимость. Заболевания каждого отдела ЖКТ являются уникальными. Болезнь Крона, целиакия, язвенные колиты и злокачественная анемия являются четырьмя наиболее серьезными диагнозами, которые отражают длительные тенденции заболеваний пищеварительного тракта. Заболевания пищеварительного тракта связаны с увеличением его проницаемости и ассоциированы с большим числом иммунных заболеваний человека в целом. Симптомы в таких случаях могут проявляться у пациентов за много лет до постановки диагноза.

Внутренний фактор. АутоАТ к сывороточно-му внутреннему фактору могут определяться в 50-70% случаев у пациентов при злокачественной анемии. Они высокоспецифичны для анемии Бирмера: пока не документировано ни одного случая истинно положительного результата у здоровых лиц. АутоАТ вызывают патологический эффект, мешая всасыванию кобаламина в подвздошной кишке.

Париетальные клетки. АутоАГ-мишень – а- и b-субъединицы желудочной H⁺/K⁺ АТФазы (EC 3.6.1.3) – фермента транспорта H⁺, ответственного за кислотность желудочного сока. Циркулирующие АТ к париетальным клеткам желудка могут выявляться в 80-90% случаев у пациентов при злокачественной анемии.

Глиадин. У пациентов с целиакией на фоне приема глютена обнаруживается высокий уровень АТ к глиадину и тканевой транслугтаминазе. На безглютеновой диете титр АТ снижается, а, возможно, исчезает совсем. Глиадины – это белки, содержащие большое количество аминокислот пролина и глутамин; встречаются в злаках, семенах пшеницы, овса, ячменя и ржи. Взаимосвязь целиакии и избирательного дефицита IgA класса потенциально может привести к ложноотрица-

*см. главу
«Исследование
функции печени»
стр. 675

тельным результатам. Таким образом, если целиакия является вероятным диагнозом, рекомендуется проводить также и определение IgG-аутоАТ.

Тканевая трансклутаминаза (tTG). Анти-tTG АТ класса IgA являются высокочувствительным маркером целиакии: 95-100%, и обладают специфичностью 90-97%. tTG является основной мишенью для эндомизимальных АТ.

ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*) направлены против эпитопов состоящего из ман-

нозы олигосахарида (фосфопептидоманнан) клеточной стенки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. ASCA могут быть использованы вместе с ANCA для дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита. ASCA строго ассоциированы с болезнью Крона: специфичность для IgG, так же как и для IgA, 95-100%, и чувствительность для IgG ASCA – 75% и для IgA ASCA – 60%. При язвенном колите ASCA находят только в 5% случаев для IgG и в 7% – для IgA.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы		
416-5020	Orgentec	Антитела к тиреоглобулину, 96
416-5030	Orgentec	Антитела к тиреоидной пероксидазе, 96
4003	Medipan	Антитела к рецептору ТТГ, 96
3805	Medipan	Стимулирующие антитела к рецептору ТТГ, 96
430-1143	IMMCO	Антитела к ткани щитовидной железы, иммунофлуоресцентный метод, 48
Аутоиммунные заболевания соединительной ткани		
416-5380	Orgentec	Антитела к ядрам скрининг (антигены: RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, центромера В, Jo-1), 96
416-5390	Orgentec	Антитела к ядрам профиль, 96
416-6000	Orgentec	Антитела к ядрам скрининг (ANA-Detect) (26 антигенов), 96
416-5060	Orgentec	Экстрагируемые ядерные антитела скрининг (антигены: SS-A, SS-B, Sm, RNP/Sm, Scl-70, Jo-1), 96
416-5140	Orgentec	Экстрагируемые ядерные антитела профиль, 96
416-5110	Orgentec	Антитела к компоненту RNP/Sm, 96
416-5100	Orgentec	Антитела к компоненту Sm, 96
416-6320	Orgentec	Антитела к компоненту RNP-70, 96
416-5120	Orgentec	Антитела к компоненту Scl-70, 96
416-5080	Orgentec	Антитела к компоненту SS-A, 96
416-5090	Orgentec	Антитела к компоненту SS-B, 96
416-5130	Orgentec	Антитела к компоненту Jo-1, 96
416-6330	Orgentec	Анти-центромерные В антитела (anti Centromere B), 96
416-6040	Orgentec	Антитела к двуспиральной ДНК, IgG, 96
416-6040S	Orgentec	Антитела к двуспиральной ДНК, скрининг, 96
430-1106	Immco	Антитела к нативной двуспиральной ДНК, субстрат <i>Critidia Luciliae</i> , (иммунофлуоресцентный метод), 48
416-6050	Orgentec	Антитела к односпиральной ДНК, 96

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
416-5280	Orgentec	Антитела к нуклеосоме, 96
416-5070	Orgentec	Антитела к гистонам, 96
416-7100/8	Orgentec	ANA-9 иммуноблот (антигены: SS-A 52, SS-A 60, SS-B, RNP, Sm, центромера B, Jo-1, Scl-70 и рибосомальный белок), 8
416-7100/16	Orgentec	ANA-9 иммуноблот (антигены: SS-A 52, SS-A 60, SS-B, RNP, Sm, центромера B, Jo-1, Scl-70 и рибосомальный белок), 16
416-7110/8	Orgentec	Панель Nucleo-9 иммуноблот (антигены: dsDNA, нуклеосома, SS-A, SS-B, RNP, Sm, центромера B, Jo-1, Scl-70), 8
416-7110/16	Orgentec	Панель Nucleo-9 иммуноблот (антигены: dsDNA, нуклеосома, SS-A, SS-B, RNP, Sm, центромера B, Jo-1, Scl-70), 16
416-7600/8	Orgentec	Панель Myositis-6-Line иммуноблот (антигены: M2, Jo-1, PL-7, PL-12, PM-Scl-100, Mi-2, Ku(p70/80), SRP, Rib-P), 8
416-7600/16	Orgentec	Панель Myositis-6-Line иммуноблот (антигены: M2, Jo-1, PL-7, PL-12, PM-Scl-100, Mi-2, Ku(p70/80), SRP, Rib-P), 16
481-6072	Mikrogen	Иммуноблот ANA/ENA IgG, 20
481-6372	Mikrogen	Иммуноблот Scleroderma IgG, 20
430-1100	Immco	Антитядерные антитела, субстрат печень мыши, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1102	Immco	Антитядерные антитела, субстрат Нер-2 (иммунофлуоресцентный метод), 100
430-1107	Immco	COMVI Антитядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат почки/желудка мыши (иммунофлуоресцентный метод), 48
466-3115	BCM Diagnostics	Антитядерные антитела (IgG антитела к клеткам Нер-2), 96
416-5900	Orgentec	Активность ДНКазы, 96
416-6420	Orgentec	Анти-альфа фодрин IgG/IgA, 96
416-5170	Orgentec	Антитела к компоненту Rib-P, 96
416-5220	Orgentec	Ревматоидный фактор (общий), 96
416-5220A	Orgentec	Ревматоидный фактор, IgA, 96
416-5220G	Orgentec	Ревматоидный фактор, IgG, 96
416-5220M	Orgentec	Ревматоидный фактор, IgM, 96
416-5480	Orgentec	Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (Anti-MCV), 96
ORG 710-01	Orgentec	Экспресс-тест для выявления РФ и антител к MCV в цельной крови, 1
ORG 710-10	Orgentec	Экспресс-тест для выявления РФ и антител к MCV в цельной крови, 10
FCCP400	Axis-Shield	Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (CCP), 96 (540 нм)
CCPoint 20	BCM Diagnostics	Анти-CCP в цельной крови (экспресс-тест), 20
430-1122	Immco	Антитела к кератину (иммунофлуоресцентный метод), 48
416-5490	Orgentec	Антитела к C1q компоненту комплемента, 96

Системные васкулиты и аутоиммунные заболевания почек и ЖКТ

B1-POCTR	Buhlmann	Ридер Quantum Blue для определения кальпротектина
LF-CAL20	Buhlmann	Кальпротектин (к ридеру Quantum Blue), 20
416-6180	Orgentec	Антитела к протеиназе 3 (PR3), 96
416-5890	Orgentec	ANCA скрининг (антигены PR3, MPO), 96
416-5300	Orgentec	ANCA combi (антигены: PR3, BPI, MPO, эластаза, катепсин G, лизоцим, лактоферрин), 96
416-7890/8	Orgentec	Панель ANCA-3 иммуноблот (PR3, MPO, GBM), 8
416-7890/16	Orgentec	Панель ANCA-3 иммуноблот (PR3, MPO, GBM), 16

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
430-1140	Immco	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, субстрат лейкоциты, фиксированные этанолом (иммунофлуоресцентный метод), 48
430-1116	IMMCO	Антинейтрофильные антитела, субстрат лейкоциты, фиксированные этанолом (иммунофлуоресцентный метод), 24
430-1141	IMMCO	Антинейтрофильные перинуклеарные антитела, субстрат лейкоциты, фиксированные формалином (иммунофлуоресцентный метод), 48
416-5190	Orgentec	Антитела к миелопероксидазе, 96
416-5230	Orgentec	Антитела к BPI (белку, повышающему проницаемость), 96
416-5240	Orgentec	Антитела к эластазе, 96
416-5270	Orgentec	Антитела к лактоферрину, 96
416-5260	Orgentec	Антитела к лизоциму, 96
416-5250	Orgentec	Антитела к катепсину G, 96
416-5500	Orgentec	Антитела к базальной мембране клубочков (Anti GBM), 96
430-1125	Immco	COMVI I, Антиядерные, антимитохондриальные антитела, антигладкомышечные, субстрат клетки линии HEp-2/ткань почки мыши, иммунофлуоресцентный метод, 100
430-1134	Immco	COMVI-II Антиядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат клетки линии HEp-2/ткани почки/желудка мыши, 100 (иммунофлуоресцентный метод)
430-1136C	Immco	COMVI III, Антиядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат ткань печени/почки/желудка мыши с LKM положительным контролем, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1137	IMMCO	COMVI-IV, Антиядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат щитовидная железа примата, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1107R	Immco	COMVI-V-R, Антиядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат ткань почки/желудка крысы, иммунофлуоресцентный метод, 50
430-1134LKM	Immco	COMVI-анти LKM Антиядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат клетки линии HEp-2/ткани печени/почки/желудка мыши, 48 (иммунофлуоресцентный метод)
430-1194	Immco	Слайды с субстратом секреторных гранул экзокринных панкреатических клеток, 40
416-5160	Orgentec	Антитела к митохондриям (AMA-M2), 96
430-1168	Immco	Антитела к микросомам печени и почек (Anti LKM), 96
466-3704	BCM Diagnostics	Антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP), IgG, 96
466-3702	BCM Diagnostics	Антитела к цитоплазматическому антигену печени (LC-1), IgG, 96
416-7200/8	Orgentec	Liver-5-line иммуноблот - диагностика аутоиммунного гепатита (антигены: M2, SLA/LP, LKM-1, LC1, F-актин, миозин, десмин), 8
416-7200/16	Orgentec	Liver-5-line иммуноблот - диагностика аутоиммунного гепатита (антигены: M2, SLA/LP, LKM-1, LC1, F-актин, миозин, десмин), 16
416-7400/8	Orgentec	Гастро-5-лайн иммуноблот (антигены:внутренний фактор, париетальные клетки, транслугтаминаза, ASCA, глиадин), 8
416-7400/16	Orgentec	Гастро-5-лайн иммуноблот (антигены:внутренний фактор, париетальные клетки, транслугтаминаза, ASCA, глиадин), 16
416-5310	Orgentec	Антитела к париетальным клеткам желудка, 96

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
416-6470	Orgentec	Антитела к внутреннему фактору (IF), 96
416-5450	Orgentec	Антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA), 96

Диагностика целиакии

430-1114	Immco	Антитела к эндомизию, IgA/IgG, субстрат гладкомышечная ткань мочевого пузыря примата, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1114G	Immco	Антитела к эндомизию, IgG, субстрат гладкомышечная ткань мочевого пузыря примата, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1114A-PDE	Immco	Антитела к эндомизию, IgA, субстрат ткань дистального отдела пищевода примата, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1114G-PDE	Immco	Антитела к эндомизию, IgG, субстрат ткань дистального отдела пищевода примата, иммунофлуоресцентный метод, 48
430-1115	Immco	Антитела к ретикулину, IgA/IgG, субстрат ткань почки крысы, 48 (иммунофлуоресцентный метод)
416-5400S	Orgentec	Антитела к тканевой трансглутаминазе, скрининг (IgG+IgA), 96
416-5400A	Orgentec	Антитела к тканевой трансглутаминазе, IgA, 96
416-5400G	Orgentec	Антитела к тканевой трансглутаминазе, IgG, 96
K 9396	Immundiagnostik	IgA-антитела к эпидермальной тканевой трансглутаминазе (анти-TGe IgA) , 96
416-5340S	Orgentec	Антитела к глиадину, скрининг (IgG+IgA), 96
416-5340A	Orgentec	Антитела к глиадину, IgA, 96
416-5340G	Orgentec	Антитела к глиадину, IgG, 96

Диагностика АФС синдрома

416-5210	Orgentec	Антитела к β 2-гликопротеину I, IgG/IgM, 96
416-5210A	Orgentec	Антитела к β 2-гликопротеину I, IgA, 96
416-5210S	Orgentec	Антитела к β 2-гликопротеину I, скрининг (суммарные IgA, IgM, IgG), 96
416-6430	Orgentec	Антитела к аннексину V IgG/IgM, 96
416-5410S	Orgentec	Антитела к протромбину, скрининг, 96
416-5410	Orgentec	Антитела к протромбину, IgG/IgM, 96
416-5410A	Orgentec	Антитела к протромбину, IgA, 96
466-3223	BCM Diagnostics	Антитела к протромбину и фосфатидилсерину, IgG+IgM, 96
466-3226	BCM Diagnostics	Антитела к протромбину и фосфатидилсерину, IgG и/или IgM, 96
466-3227	BCM Diagnostics	Антитела к протромбину и фосфатидилсерину, IgA, 96
466-3225	BCM Diagnostics	Антитела к тромбину, скрининг (суммарные IgA, IgM, IgG) 96
466-3228	BCM Diagnostics	Антитела к тромбину, IgG и/или IgM, 96
466-3213	BCM Diagnostics	Антитела к тромбину, IgA, 96
416-5150S	Orgentec	Антитела к кардиолипину скрининг (суммарные IgA, IgM, IgG), 96
416-5150	Orgentec	Антитела к кардиолипину IgG/IgM, 96
416-5150A	Orgentec	Антитела к кардиолипину IgA, 96
416-5350	Orgentec	Антитела к фосфатидилсерину, IgG/IgM, 96
416-5360	Orgentec	Антитела к фосфатидилинозитолу, IgG/IgM, 96
416-5370	Orgentec	Антитела к фосфатидиловой кислоте, IgG/IgM, 96
466-3209	BCM Diagnostics	Антитела к фосфатидилэтаноламину IgG/IgM, 96
466-3212	BCM Diagnostics	Антитела к фосфатидилхолину IgG/IgM, 96

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
416-5290	Orgentec	Анти фосфолипид скрининг IgG/IgM (определение суммарного количества антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и β 2-гликопротеину I), 96
416-5550	Orgentec	Набор ThromboCombo IgG/IgM (дифференциальное определение антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и β 2-гликопротеину I), 96
466-3234	BCM Diagnostics	АФС-профиль-GM (раздельное качественное определение антифосфолипидных антител классов G и M к 8 различным антигенам: протромбин, тромбин, кардиолипин, фосфатидил-холин, фосфатидил-этаноламин, фосфатидил-инозитол, фосфатидилсерин и сфингомиелин), 96

Аутоиммунная диагностика нервной системы

466-3235	BCM Diagnostics	Антитела к ламинину IgG, 96
466-3214	BCM Diagnostics	Антитела к сфингомиелину IgG/IgM, 96
EK-MAG	Buhlmann	Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (Anti-MAG), 96
EK-GM1	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду M1, 96
EK-GD1	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду D1b, 96
EK-GQ1	Buhlmann	Антитела к ганглиозиду Q1b, 96
EK-GCO	Buhlmann	GanglioCombi (антитела к ганглиозидам, профиль), 96
EK-SGPG	Buhlmann	Антитела к сульфатированному глюкуронил параглобозиду (Anti-SGPG), 96
EK-IFNB	Buhlmann	Антитела к интерферону β IgG (связывающие), 96
430-1185G	Immco	Антитела к галактоцереброзиду IgG, 96
430-1185M	Immco	Антитела к галактоцереброзиду IgM, 96
430-1111	Immco	Антитела к нейрональным антигенам паранеопластические, (иммунофлуоресцентный метод), 48
430-1173	Immco	Антитела к миелин-ассоциированному антигену, 20 ImmunoBlot
430-1174	BCM Diagnostics	Антитела к нейрональным антигенам, 20 ImmunoBlot
430-1190	BCM Diagnostics	Анти-68kD (hsp-70), 20 ImmunoBlot
430-1192	Immco	Антитела к белку PO, 20 ImmunoBlot

Диагностика других аутоиммунных заболеваний

RACE/96R	BioVendor	Антитела к рецепторам ацетилхолина, 96
430-1104	Immco	COMVI Skin, Антитела к антигенам кожи (Anti-IC/BMZ), субстрат ткань пищевода примата/морской свинки, 48 (иммунофлуоресцентный метод)
416-5200	Orgentec	Антитела к инсулину, 96
414-6002	Biomerica	Антитела к клеткам островков Лангерганса, 96
414-8080	Biomerica	Антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), 96
455-8400	BCM Diagnostics	Антитела к кальций-чувствительному рецептору, 96
5450401	Technoclone	Ингибитор ADAMTS-13 (Антитела к ADAMTS-13), 96
5450451	Technoclone	Ингибитор ADAMTS-13 (Антитела к ADAMTS-13), 48
466-3290	BCM Diagnostics	IgG антитела при иммунной гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II, 96
430-1101H	Immco	Анти-миокардиальные антитела (иммунофлуоресцентный метод), 48
442-0032	Biomedica	Антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности (oLAB), 96
425-4020	Bioserv	Антиовариальные антитела, 96

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
425-2020	Bioserv	Антитела к Zona Pellucida, 96
425-1020	Bioserv	Антиспермальные антитела, 96
EK-CIC	Buhlmann	Циркулирующие иммунные комплексы C1q, 96
CG59221	IBL	Циркулирующие иммунные комплексы C3d, 96
DKO017	BCM Diagnostics	Циркулирующие иммунные комплексы C3d, 96

ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ НАБОРЫ (контроли к наборам см. прайс)

430-1100	Immco	Антядерные антитела, субстрат печень мыши, 48
430-1102	Immco	Антядерные антитела субстрат клетки линии Нер-2, 100
430-1107	Immco	COMVI Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат почки/желудка мыши , 48
430-1125	Immco	COMVI I , Антядерные, антимитохондриальные антитела, антигладкомышечные, субстрат клетки линии Нер-2/ткань почки мыши, 100
430-1134	Immco	COMVI-II Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат клетки линии Нер-2/ткани почки/желудка мыши, 100
430-1134LKM	Immco	COMVI-анти LKM Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат клетки линии Нер-2/ткани печени/почки/желудка мыши, 48
430-1136	Immco	COMVI-III IFA (антядерные, антимитохондриальные антитела, антитела к гладкомышечным клеткам и париетальным клеткам желудка), 48
430-1136C	Immco	COMVI III, Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат ткань печени/почки/желудка мыши с LKM положительным контролем, 48
430-1136R	Immco	COMVI III IFA Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат ткани печени/почки/желудка крысы, 48
430-1137	IMMCO	COMVI-IV, Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат щитовидная железа примата, 48
430-1107R	Immco	COMVI-V-R, Антядерные, антимитохондриальные, антигладкомышечные, антипариетальные антитела, субстрат ткань почки/желудка крысы, 50
430-1104	Immco	COMVI Skin, Антитела к антигенам кожи (Anti-IC/BMZ), субстрат ткань пищевода примата/морской свинки, 48
430-1122	Immco	Антитела к кератину, 48
430-1101H	Immco	Анти-миокардиальные антитела, 48
430-1106	Immco	Антитела к нативной двуспиральной ДНК, субстрат Critidia Luciliae, 48
430-1111	Immco	Антитела к нейрональным антигенам паранеопластические, (иммунофлуоресцентный метод), 48
430-1114	Immco	Антитела к эндомизию, IgA/IgG, субстрат гладкомышечная ткань мочевого пузыря примата, 48
430-1114A-PDE	Immco	Антитела к эндомизию, IgA, субстрат ткань дистального отдела пищевода примата, 48
430-1114G	Immco	Антитела к эндомизию, IgG, субстрат гладкомышечная ткань мочевого пузыря примата, 48
430-1114G-PDE	Immco	Антитела к эндомизию, IgG, субстрат ткань дистального отдела пищевода примата, 48
430-1115	Immco	Антитела к ретикулину, IgA/IgG, субстрат ткань почки крысы, 48

Кат. №	Производитель	Наименование, количество/упаковка
430-1116	IMMCO	Антинейтрофильные антитела, субстрат лейкоциты, фиксированные этанолом, 24
430-1140	Immco	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, субстрат лейкоциты, фиксированные этанолом, 48
430-1141	IMMCO	Антинейтрофильные перинуклеарные антитела, субстрат лейкоциты, фиксированные формалином, 48
430-1143	IMMCO	Антитела к ткани щитовидной железы, 48
430-1171	IMMCO	Антитела к ткани коры надпочечников, 48
430-1172	Immco	Антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину, 48
430-1123	Immco	Антитела к клеткам островков Лангенганса, субстрат ткань почки/желудка примата, 40
430-1194	Immco	Слайды с субстратом секреторных гранул экзокринных панкреатических клеток, 40
430-2124	Immco	Слайды с субстратом ткани подчелюстных слюнных желез примата, 6
430-2190	Immco	Слайды с субстратом клеток линии Нер-2, ткани почки, желудка мыши, 10
2147	Immco	Субстрат эпителия примата, слайд 6 лунок
2156	Immco	Субстрат ткани мочевого пузыря крысы (паранеопластический пемфигус, антигены - десмоплакин I и II и антиген буллезного пемфигоида), слайд 6 лунок

Другие контроли - см. стр 879