

thermo scientific

EliA™

# Алгоритмы тестирования EliA

для диагностики  
аутоиммунных  
заболеваний



**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC



## Предисловие

---

### Алгоритмы диагностики EliA

---

#### **Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ)**

---

ANA/ENA диагностика	6
Системная красная волчанка	12
Панели для диагностики ЗСТ и интерпретация	14
Антифосфолипидный синдром	16
Ревматоидный артрит	18
ANCA-ассоциированные васкулиты	20

#### **Аутоиммунные заболевания ЖКТ**

---

Аутоиммунный гастрит/ пернициозная анемия	22
Воспалительные заболевания кишечника	24
Целиакия	26

#### **Аутоиммунные заболевания печени**

---

Первичный билиарный холангит и аутоиммунный гепатит	28
---	----

#### **Аутоиммунные заболевания щитовидной железы**

---

Тиреодит Хашимото и болезнь Грейвса	30
-------------------------------------	----

## Содержание

### Полезная информация

---

Принцип работы EliA	32
Метод калибровки EliA/ Phadia Laboratory Systems	34
Перечень антигенов	36
Литература	40

#### **Контакты и дополнительная информация**

---

*thermofisher.com/elia*  
*thermofisher.com/phadia*  
*autoimmunity-de.idd@thermofisher.com*

# Алгоритмы тестирования EIA для диагностики аутоиммунных заболеваний

Перед Вами первое издание алгоритмов тестирования Eia™ для диагностики аутоиммунных заболеваний. Данное пособие разработано по просьбе наших клиентов для предоставления научно ёмкого обзора алгоритмов диагностики, которые возможно реализовать с использованием метода Eia.

Пособие разработано для тех, кто регулярно сталкивается с вопросами аутоиммунной диагностики, и призвано помочь в выборе исследований, соответствующих лабораторным требованиям, а также в интерпретации результатов тестов для постановки диагноза и планирования дальнейших действий.

Референсные значения были выбраны на основе доступной и достоверной научной информации о клинической значимости определяемых маркеров. Однако мы не несем ответственности за их точность. Использование этого буклета не должно заменять независимые исследования, руководства и медицинские рекомендации.

Аутоиммунные заболевания обычно связаны с нарушением работы иммунной системы. Клинические проявления этих заболеваний часто схожи, что делает дифференциальную диагностику на основе только лишь симптомов очень сложной.

Все аутоиммунные заболевания имеют фундаментальную общую черту - образование аутоантител против встречающихся в природе белков и структур-мишеней. Обнаружение и точное определение этих аутоантител может внести принципиально важный вклад в диагностику и, следовательно, в таргетную терапию.

В настоящем пособии Вы найдете алгоритмы лабораторной диагностики, составленные на основе международных руководств и рекомендаций, дополненных последними научными исследованиями. Они помогут Вам в диагностике системных и орган-специфичных аутоиммунных заболеваний. Обратите внимание, что приведенные алгоритмы являются примерами диагностических подходов, которые могут быть применены, и дополнительные клинические и диагностические исследования необходимы для постановки окончательного диагноза.

Представленные алгоритмы сосредоточены на серологическом определении аутоантител с использованием тестов EliA. Также в некоторых разделах содержится дополнительная информация о методах и параметрах, важных в лабораторной диагностике. Кроме того, вы найдете полезную информацию о различных аутоиммунных заболеваниях и особенностях лабораторных тестов.

Глава «Полезная информация» содержит общую информацию и уникальные характеристики технологии EliA, а также полный перечень продуктов и антигенов.

Желаем Вам успехов в Вашей работе!

**Dr. Christian Fischer**  
Senior Director Scientific & Medical  
Affairs



# ANA/ENA диагностика

## Показания

Подтверждение или опровержение наличия заболеваний соединительной ткани (ЗСТ) или обнаружение антинуклеарных антител (ANA)

В случае положительного результата проведенного скрининга дальнейшая диагностика включает дифференциальное определение антител против внеклеточных нуклеарных антител (ENA), которые характерны для определенных заболеваний соединительной ткани.

## Описание

Заболевания соединительной ткани возникают вследствие аутоиммунных реакций и в целом способны влиять на работу любого органа. ЗСТ включают системную красную волчанку (СКВ), Синдром Шегрена, системный склероз, аутоиммунные миопатии и смешанные заболевания соединительной ткани (СЗСТ)<sup>1</sup>.

Эти заболевания часто связаны с неспецифическими симптомами, что затрудняет их диагностику<sup>2</sup>. Аутоантитела обнаруживаются при большинстве ЗСТ в качестве маркеров аутоиммунного заболевания.

Определение этих антинуклеарных антител лежит в основе диагностики ЗСТ, например, с использованием ANA-IIF, теста непрямой иммунофлуоресценции (IIF) на клетках HEp-2. В последние несколько лет автоматизированные иммуноферментные анализы (ИФА) стали более широко использоваться, поскольку они обеспечивают сравнимую степень чувствительности и значительно более высокую специфичность в отношении ЗСТ по сравнению с ANA-IIF<sup>3-9</sup>. ИФА можно использовать в сочетании или в качестве альтернативы ANA-IIF, что значительно снижает количество ложноположительных результатов благодаря их высокой специфичности<sup>8,10</sup>. Кроме того, ИФА более чувствителен к некоторым специфическим антителам, таким как Ro52 и Ro60.<sup>4, 7, 11</sup>

Результаты обнаружения антинуклеарных антител в 32% образцов, полученных от общей популяции, с использованием обратной иммунофлюоресценции будут ложно положительными, что, в свою очередь, может привести к неопределенности и тревоге среди пациентов<sup>12</sup>. Более того, потребуются дополнительные затраты финансовых средств и времени для проведения дальнейших исследований, необходимых для исключения системных ревматологических заболеваний.<sup>13</sup> В худшем случае пациент получит неверный диагноз, и будет длительно получать неадекватную терапию<sup>10</sup>.

### ? ANA обнаруживаются при

Заболеваниях соединительной ткани

Аутоиммунных заболеваниях печени

Ревматоидном артрите

Сахарном диабете 1 типа

Заболеваниях ЖКТ

Заболеваниях легких и кожи

Инфекционных заболеваниях

Раке

### ANA обнаруживаются у здоровых людей<sup>12</sup>

32 % при разведении **1:40**

13 % при разведении **1:80**

5 % при разведении **1:160**

## Для определения ANA необходимо:

### ANA-IIF + EliA CTD Screen

Комбинация **ANA-IIF** и **EliA CTD Screen** существенно снижает число ложноположительных и ложноотрицательных результатов в сравнении с проведением одного исследования<sup>10</sup>. В дополнение к наиболее частым ENA, скрининговый тест **EliA CTD** также включает менее распространенные, но высоко специфичные ENA, такие как фибрилларин и Mi-2.

- 
- + определение как частых, так и редких внеклеточных нуклеарных антител (ENA)
  - + меньше ложноположительных и ложноотрицательных результатов
- 

### ANA-IIF + EliA Symphony<sup>S</sup> + EliA dsDNA

**EliA Symphony<sup>S</sup>** включает внеклеточные нуклеарные антитела (ENA), которые наиболее часто ассоциированы с ЗСТ. Комбинация **ANA-IIF**, **EliA Symphony<sup>S</sup>** и **EliA dsDNA** предоставляет важные результаты для последующих тестов, необходимых для постановки диагноза.

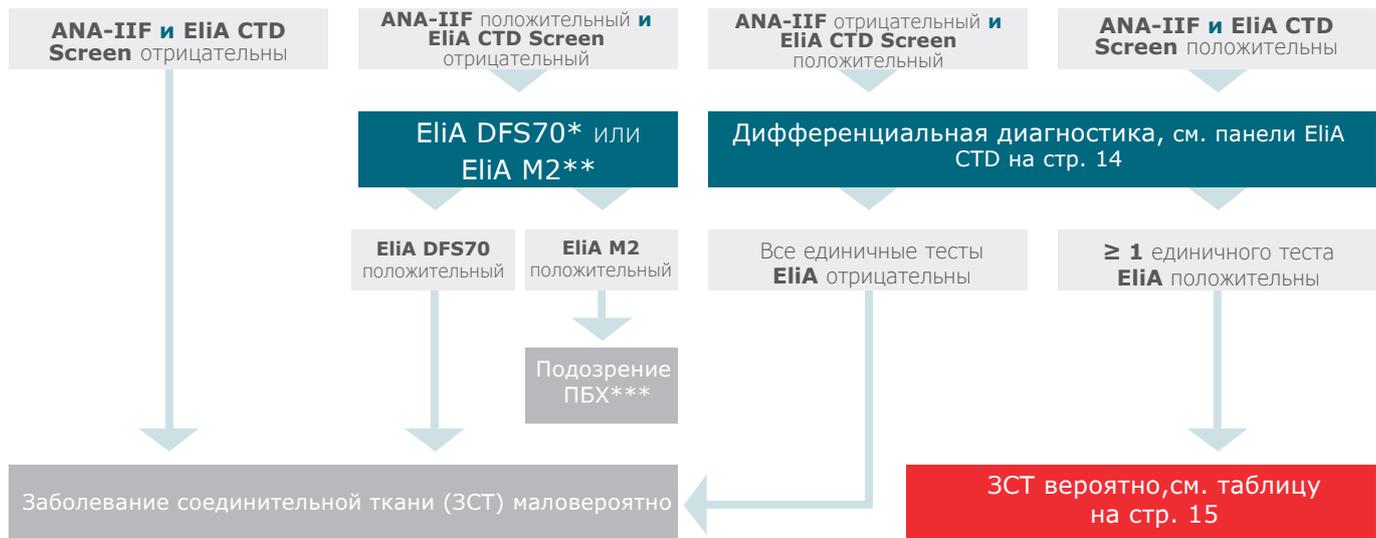
- 
- + определение наиболее частых ENA
  - + начальные результаты по анти-dsDNA антителам
- 

### EliA CTD Screen

В дополнение к наиболее частым ENA, скрининговый тест **EliA CTD** также включает менее распространенные, но высоко специфичные ENA, такие как фибрилларин и Mi-2. Благодаря высокой специфичности, подтвержденной в многочисленных исследованиях, число ложноположительных результатов может быть значительно снижено по сравнению с использованием **ANA-IIF** в качестве исследования первой линии<sup>10</sup>

- 
- + автоматизированный тест первой линии
  - + меньше ложноположительных результатов
-

## ANA-IIF + EiiA CTD Screen

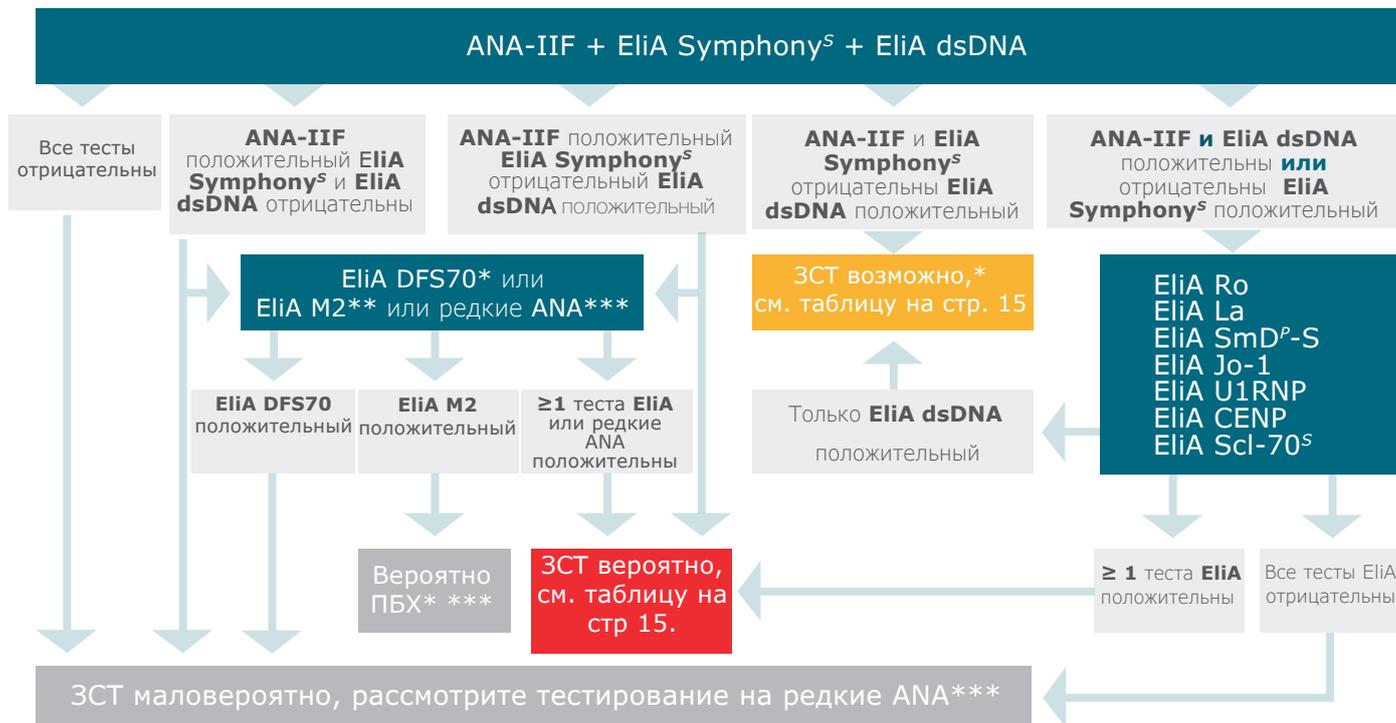


\*Плотный мелкогранулярный тип свечения на клетках HEp-2 (AC-2) \*\* Цитоплазматический/ретикулярный тип свечения на клетках HEp-2 (AC-21) \*\*\* Первичный билиарный холангит (см. стр. 28)

### Литература:

- "Screening for CTD-associated antibodies by automated immunoassay", Willems et al. 2018<sup>9</sup>
- "The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases", Bizzaro et al. 2018<sup>4</sup>

# ANA диагностика



\* В случае, если ANA-IIF отрицательный и EliA dsDNA положительный: рассмотреть возможность проведения подтверждающего теста на антитела anti-dsDNA (например: CLIFT, Farr RIA) \*\* IIF схема "цитоплазматические/ретикулярные AMA" (AC-21) \*\*\* EliA тесты для редких ANA (см. CTD панели на стр. 14): EliA RNA Pol III, EliA Fibrillarin, EliA Rib-P, EliA PM-Scl, EliA PCNA, EliA Mi-2 \*\*\*\* Первичный билиарный холангит (см. стр. 28)

## Скрининг EIA CTD



### Литература, используемая при составлении данного алгоритма:

- “A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus IIF for initial screening of CTD”, Orme et al. 2018<sup>10</sup>
- “Measurement of antinuclear antibodies and their fine specificities: time for a change in strategy?”, Otten et al. 2017<sup>5</sup>
- “Comparison of the clinical utility of the EIA CTD Screen to IIF on Hep-2 cells”, Robier et al. 2016<sup>7</sup>

# Системная красная волчанка



## Литература, используемая при составлении данного алгоритма:

- "2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus", Aringer et al. 2019<sup>3</sup>
- "EULAR/ACR SLE classification criteria item performance", Aringer et al. 2021<sup>14</sup>

Системная красная волчанка (СКВ) – классическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой антител против компонентов клеточных ядер, и связанное с различными клиническими проявлениями. Ввиду сложного комплекса возможных клинических проявлений и неясной этиологии заболевания были разработаны классификационные критерии, пересмотренное издание которых было опубликовано в 2019 году.

Одним из дополнений к последней версии критериев явилась рекомендация использования твердофазного иммунологического метода исследования с сопоставимыми чувствительностью и специфичностью в качестве альтернативы непрямой иммуофлюоресценции для детекции антиядерных антител (ANA)<sup>3</sup>.

### Частота встречаемости соответствующих аутоантител у пациентов с СКВ

В исследовании, опубликованном в 2019 г., из когорты из 1137 пациентов с СКВ у 92,3% был положительный результат ANA-IIF, у 6,2% — отрицательный ANA-IIF, а у 1,5% — изолированный положительный цитоплазматический или митотический тип ANA-IIF (CMP).<sup>15</sup> В таблице перечислены различные аутоантитела, которые можно обнаружить с помощью ANA-дифференциации в зависимости от заболеваемости.

Аутоантитела	ANA-IIF положительный N=1049	ANA-IIF отрицательный N=71	CMP положительный N=17
Ro60	47.3%	22.5%	29.4%
Ro52	35.9%	21.1%	23.5%
anti-β2-Glycoprotein I	15.0%	15.9%	12.5%
dsDNA	28.4%	11.3%	17.7%
U1RNP	32.4%	11.3%	11.8%
anti-Cardiolipin	12.6%	11.1%	12.5%
Sm	24.7%	5.7%	11.8%
Rib-P	16.1%	5.6%	11.8%
La/SS-B	15.9%	5.6%	11.8%
PCNA	7.3%	1.4%	11,8%

# Панели тестов для диагностики ЗСТ и таблица для интерпретации

## Стандартная панель тестов

EliA dsDNA\*    EliA Jo-1\*  
 EliA Ro\*        EliA U1RNP  
 EliA SmD<sup>p</sup>-S    EliA CENP  
 EliA La           EliA Scl-70<sup>s</sup>

## Панель редких ANA

EliA RNA Pol III    EliA PM-Scl  
 EliA Fibrillarin    EliA PCNA  
 EliA Rib-P           EliA Mi-2

## Панель тестов по шаблону ANA-IIF\*\*

### Nuclear

#### Homogeneous

EliA dsDNA\* (AC-1)  
 EliA Ro\*

#### Nucleolar

EliA PM-Scl (AC-8)  
 EliA Fibrillarin (AC-9)

#### Pleomorphic

EliA PCNA (AC-13)

#### Centromeric

EliA CENP (AC-3)

### Cytoplasmic

#### Speckled

EliA Rib-P (AC-19)  
 EliA Jo-1\* (AC-20)

#### Speckled

EliA DFS70 (AC-2)  
 EliA Ro\* (AC-4)  
 EliA La (AC-4)  
 EliA Mi-2 (AC-4)  
 EliA U1RNP (AC-5)  
 EliA SmD<sup>p</sup>-S (AC-5)  
 EliA RNA Pol III (AC-5)  
 EliA RNP70 (AC-5)  
 EliA Scl-70<sup>s</sup> (AC-29)

#### AMA

EliA M2 (AC-21)

## Тестовая панель по индикации

### SjS

EliA Ro52\*  
 EliA Ro60\*  
 EliA La

### PM/DM

EliA Jo-1\*  
 EliA Ro52\*  
 EliA Ro60\*  
 EliA Mi-2  
 EliA PM-Scl

### SLE

EliA dsDNA\*  
 EliA SmD<sup>p</sup>-S  
 EliA Cardiolipin\*\*\*  
 EliA β2-Glycoprotein I\*\*\*  
 EliA PCNA  
 EliA Rib-P  
 EliA Ro\*  
 EliA U1RNP  
 EliA RNP70

### SSc

EliA CENP  
 EliA Scl-70<sup>s</sup>  
 EliA RNA Pol III  
 EliA Ro52\*  
 EliA Ro60\*  
 EliA U1RNP  
 EliA Fibrillarin  
 EliA PM-Scl  
**MCTD** EliA U1RNP  
           EliA RNP70

## Интерпретация результатов далее

\* Антитела против SS-A/Ro, dsDNA и Jo-1 могут быть упущены ANA-IIF тестом. <sup>4, 7, 16 - 18</sup> \*\* Согласно номенклатуре, принятой Международной согласительной группой по типам свечения антиядерного фактора АНФ (ICAP) <sup>19</sup> \*\*\* EliA Cardiolipin IgG, EliA Cardiolipin IgM, EliA Cardiolipin IgA, EliA β2-Glycoprotein I IgG, EliA β2-Glycoprotein I IgM, EliA β2-Glycoprotein I IgA

Аутоантитела / Антигены	Исследование	Синдром Шёгрена (SjS)	Системная красная волчанка (SLE)	Системный склероз (SSc)	Аутоиммунные миопатии (PM/DM)	Смешанные заболевания соединительной ткани (MCTD)
dsDNA	EliA dsDNA		+			
U1-RNP	EliA U1RNP		+	+		+
RNP70	EliA RNP70		+			+
Sm	EliA Smd <sup>2</sup> -S		+			
SS-A/Ro	EliA Ro	+	+	+	+	
Ro52	EliA Ro52	+	+	+	+	
Ro60	EliA Ro60	+	+	+	+	
SS-B/La	EliA La	+	+			
Centromere	EliA CENP			+		
Topoisomerase I/Scl-70	EliA Scl-70 <sup>5</sup>			+		
RNA Polymerase III	EliA RNA Pol III			+		
Histidyl-tRNA-synthetase/Jo-1	EliA Jo-1				+	
Fibrillarin/Scl-34/U3-RNP	EliA Fibrillarin			+		
Ribosomal P-protein/Rib-P	EliA Rib-P		+			
PM-Scl-100	EliA PM-Scl			+	+	
Cyclin/PCNA	EliA PCNA		+			
Mi-2	EliA Mi-2				+	
Cardiolipin/aCL	EliA Cardiolipin***		+			
β2-Glycoprotein I	EliA β2-Glycoprotein I***		+			

+ Параметры или аутоантитела, которые входят в соответствующие классификационные критерии. Обзор адаптирован из Conrad K, Schöblier W, Hiepe F and Fritzler MJ (2015)<sup>20</sup>

# Антифосфолипидный синдром



\* В соответствии с Сиднейскими классификационными критериями для постановки диагноза АФС необходимо наличие как минимум одного клинического и одного лабораторно-диагностического критерия. <sup>21</sup>

## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

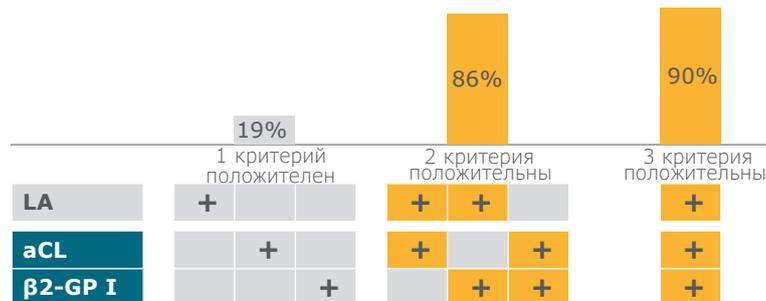
- “Sydney Criteria” as part of the “11th International Congress on antiphospholipid antibodies”, Miyakis et al. 2006 <sup>21</sup>
- “International Consensus Guidelines on Anticardiolipin and Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I Testing”, 2012 <sup>22</sup>

Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется образованием различных антител против фосфолипидов, а также гиперкоагуляцией крови. АФС может развиваться как самостоятельное заболевание, или может быть ассоциирован с рядом ревматологических заболеваний, таких как СКВ, Синдром Шергена и РА<sup>23</sup>. Для постановки диагноза АФС необходимо наличие хотя бы одного клинического и одного лабораторного диагностического критерия. К клиническим проявлениями АФС обычно относят венозные и артериальные тромбозы и спонтанные выкидыши. Лабораторные критерии считаются выполненными если два последовательных теста на определение волчаночного антикоагулянта (LA) или антифосфолипидных антител (aPL) против кардиолипина (IgG/IgM) или  $\beta$ 2-гликопротеина I (IgG/IgM), проведенных с разницей в 12 недель и более положительны <sup>21</sup>. Согласно рекомендациям EULAR 2019 все пациенты с СКВ должны быть протестированы на АФС ввиду частой коморбидности<sup>3</sup>.

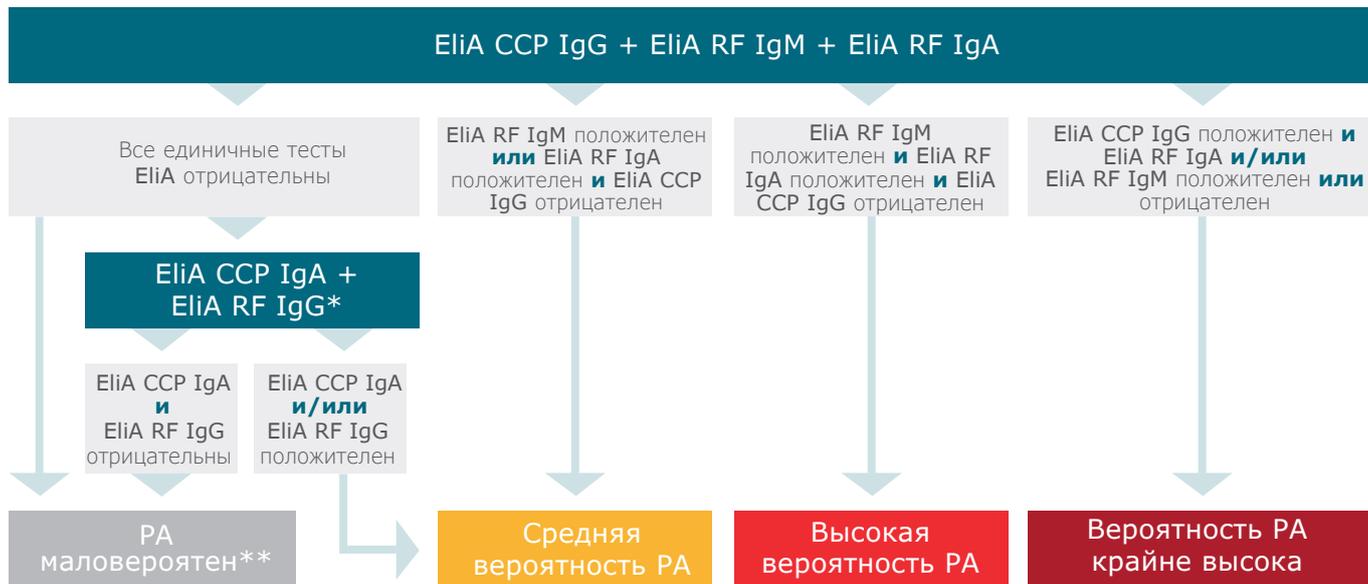
### Стратификация риска

Антифосфолипидные антитела играют патогенетическую роль в развитии АФС у пациентов и могут быть использованы как маркер риска развития тромбозов и прерывания беременности. Определение высоких уровней всех трех аФЛ АТ говорит о высоком риске развития данных клинических проявлений<sup>24</sup>. В исследовании с участием 161 пациента показано, что положительный результат по двум или трем критериям ассоциирован с достижением клинических проявлений<sup>25</sup>.

**Процент пациентов с подтвержденным АФС, положительных по антифосфолипидным антителам и соответствующим хотя бы одному клиническому критерию**



# Ревматоидный артрит



\* в случае клинического подозрения заболевания \*\* учитывайте вероятность отрицательной серологии

## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

- "2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis", Aletaha et al. 2010<sup>26</sup>
- "Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies", Jaskowski et al. 2010<sup>27</sup>
- "Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis", Sieghart et al. 2018<sup>28</sup>

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением суставов, что зачастую приводит к их необратимой деформации и потерей физической дееспособности на поздних стадиях заболевания<sup>26</sup>. Ранняя диагностика является залогом эффективного лечения.<sup>29,30</sup> Рентгенография и лабораторные обследования в дополнение к оценке истории болезни и медицинскому осмотру увеличивают специфичность диагностики.<sup>31</sup> Современные рекомендации включают в качестве первичных тестов определение IgM к ревматоидному фактору (РФ) и анти-ССР антител (АСРА).<sup>26</sup> ССР антитела формируются на ранних стадиях заболевания.<sup>32</sup> IgM к РФ является наиболее частым изотипом и определяется у 60-80% пациентов с ревматоидным артритом.<sup>33,34</sup> Определение более одного изотипа РФ ассоциировано с повышенным риском РА.<sup>27, 35, 36</sup>

### **Дифференциальное определение индивидуальных изотипов РФ с использованием различных методов**

Часто определение РФ проводится с использованием нефелометрии или турбидиметрии, однако эти методы не позволяют дифференцировать различные изотипы РФ. Необходимо отметить, что дифференциальное определение, особенно IgA и IgM к РФ, может предоставить важную дополнительную информацию.<sup>28,37-39</sup> Например, высокий титр IgM к РФ коррелирует с активной фазой заболевания и внесуставными проявлениями.<sup>31,40-42</sup> Высокий титр IgA к РФ является прогностическим маркером тяжелого прогрессирования заболевания и недостаточного ответа на терапию ингибиторами ФНО- $\alpha$ .<sup>35,37,42</sup>

<b>Метод</b>	<b>Детекция</b>	<b>Дифференциация изотипов РФ</b>
EiIA РФ IgM/IgA/IgG	флюоресценция	+
Нефелометрия	интенсивность рассеянного света	-
Турбидиметрия	интенсивность прошедшего света	-

# ANCA-ассоциированные васкулиты (AAB)



## Руководство, использованное при составлении данного алгоритма:

- "Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in GPA and MPA", 2017<sup>43</sup>

В группу васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (ANCA), входят микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Все эти заболевания демонстрируют признаки поражения мелких сосудов, и, кроме того, затрагивают различные органы-мишени с разной ANCA-позитивностью.

В активной стадии заболевания ANCA против миелопероксидазы (MPO) и/или протеиназы 3 (PR3) выявляются практически у всех пациентов с МПА и ГПА. ANCA обнаруживаются менее чем у 40% пациентов с ЭГПА; наличие ANCA ассоциировано с типичными проявлениями васкулита мелких сосудов, таких как гломерулонефрит. Принятие во внимание концентраций антител помогает в интерпретации результатов.<sup>43,44</sup>

### **Стратегия гейтирования**

Международный консенсус 2017 г. по диагностике ANCA-ассоциированных васкулитов рекомендует, чтобы в случае подозрения на ГПА или МПА антитела к MPO и анти-PR3 определялись с помощью высокоспецифичных методов иммуноанализа. Данный подход заменяет применение IIF в качестве первичного скрининга. Приверженность строгой стратегии гейтирования, основанной на представленных клинических проявлениях, имеет решающее значение.



### **Клинические проявления, удовлетворяющие стратегии гейтирования**

Хронические деструктивные заболевания верхних дыхательных путей

Легочные узелки

Нефрит или заболевания легких

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Кожный васкулит, сопровождающийся системными проявлениями

Множественный мононеврит или другая периферическая нейропатия

Подскладочный стеноз гортани/трахеи

Псевдотумор орбиты

# Аутоиммунный гастрит / пернициозная анемия



\* необходимо подтверждение по биопсии

## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

- "Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia", Toh, 2019 <sup>46</sup>
- "Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders", Devalia et al. 2014 <sup>47</sup>

Пернициозная анемия (ПА) является поздней стадией аутоиммунного метапластического атрофического гастрита (АМАГ), а также причиной дефицита витамина В12 в 20–50% всех случаев заболевания у взрослых.<sup>48</sup> Распространенность ПА в общей популяции составляет 0,1%, и увеличивается до 1,9% у лиц старше 60 лет.<sup>49</sup> Постановка диагноза ПА имеет решающее значение, поскольку пациентам с ПА требуется пожизненная заместительная терапия витамином В12.<sup>47,50</sup> Аутоантитела к внутреннему фактору высокоспецифичны для ПА, в то время как париетальные антитела высокочувствительны.<sup>47,49,51</sup> Поэтому комбинация этих двух тестов может помочь в ранней диагностике ПА.

### Развитие пернициозной анемии

 Антитела к внутреннему фактору

Антитела блокируют функцию внутреннего фактора

Снижение продукции внутреннего фактора ввиду атрофии париетальных клеток

 Антитела к париетальным клеткам

Снижение абсорбции витамина В12

Пернициозная анемия

# Воспалительные заболевания кишечника



\* pANCA: антитела против гранулоцитов с неизвестным антигеном-мишенью \*\* необходимо подтверждение с применением колоноскопии

## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

- "ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications", Maaser et al. 2019<sup>52</sup>
- "World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015", Bernstein et al. 2016<sup>53</sup>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) составляют группу хронических воспалительных заболеваний ЖКТ, включая, в первую очередь, болезнь Крона и язвенный колит.<sup>54</sup> В свою очередь самый яркий пример невоспалительного функционального расстройства – это синдром раздраженного кишечника (СРК) — хроническое, рецидивирующее и часто пожизненное заболевание с неясными причинами.<sup>55</sup> Фекальный кальпротектин особенно важен как маркер исключения невоспалительных функциональных расстройств при дифференциальной диагностике заболеваний ЖКТ. Отрицательный результат теста с очень высокой вероятностью исключает ВЗК ввиду высокой чувствительности маркера. Таким образом, тестирование на кальпротектин может помочь избежать или уменьшить количество ненужных инвазивных последующих процедур, таких как колоноскопия, которые часто связаны с осложнениями для пациента.<sup>56,57</sup>

### **Значение измерения концентрации кальпротектина в кале, для для последующей диагностики пациентов с ВЗК <sup>58 – 62</sup>**

<b>Измерение концентрации фекального кальпротектина...</b>	<b>Язвенный колит</b>	<b>Болезнь Крона</b>
... для корреляции с клиническими проявлениями	высокое	низкое
... для корреляции с результатами эндоскопических и гистологических исследований (например: заживление слизистой оболочки)	высокое	
... для прогнозирования рецидивов	возможно	

# Целиакия



## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

- “Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease” from the European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Husby et al. 2020<sup>63</sup>
- “European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders”, Al-Toma et al. 2019<sup>64</sup>
- “Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts”, Penny et al. 2020<sup>65</sup>

Целиакия характеризуется хроническим воспалением слизистой оболочки ЖКТ, что может привести к атрофии ворсинок и нарушению всасывания питательных веществ. Распространенность целиакии составляет 1% среди общей популяции, однако диагноз ставится намного реже, и, соответственно, множество пациентов остаются без адекватного лечения. Ранее считалось, что целиакия манифестирует в детском возрасте, однако, сейчас очевидно, что заболевание может проявиться в любом возрасте в виде разнообразных симптомов самостоятельной патологии или как сопутствующее заболевание.<sup>64,66,67</sup>



### Важно

Для получения адекватного результата теста на антитела к тканевой трансглутаминазе пациенту необходимо соблюдать глютенсодержащую диету. При соблюдении безглютеновой диеты, пациенту необходимо возобновить употребление глютена за несколько недель до взятия проб.



### Группы и факторы риска

Близкие родственники пациентов с целиакией

Сахарный диабет 1 типа

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Заболевания соединительной ткани

Трисомия по 21 хромосоме (Синдром Дауна)

Синдром раздраженного кишечника



### Рассмотрите возможность проведения тестирования в случае:

Анемии

Синдрома хронической усталости

Диспепсии

Метеоризма

Потери веса

Мигрени

Стоматита

Повышения уровней АЛТ и АСТ

Изменения функционирования кишечника

\* Необходимо обследование и подтверждение специалистом: Биопсия:  $\geq 4$  образцов из дистального отдела  $\geq 1$  образца из луковицы 12-перстной кишки. \*\* Согласно руководству ESPGHAN от 2020 года, биопсию можно не проводить у детей и подростков, если уровень tTG IgA превышает 10 x ULN (верхняя граница нормы), а тест на IgA антитела к эндомизию с использованием другого образца крови того же пациента является положительным.<sup>63</sup>

В исследовании Werkstetter et al. (2017) тест EliA Celikey IgA показал положительную прогностическую ценность (PPV) 99% при 2 x ULN (20 EliA U/мл).<sup>68</sup>

# Первичный билиарный холангит (ПБХ) и аутоиммунный гепатит (АГ)

Непрямая иммунофлуоресценция на клетках 3-кратных срезов ткани (печень, желудок, почки крысы или мыши; разведение 1:40) + общий IgG (и общий IgM при подозрении на ПБХ)



\* ПБХ-специфичные АНА могут быть направлены против ядерной мембраны (AC-12, антиген-мишень: gp210) или против ядерных белков (AC-6, антиген-мишень: sp100). Специфическое свечение АНА-IIF может маскироваться свечением высоких титров АМА-IIF.

## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

- "EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis", European Association for the Study of the Liver, 2017<sup>69</sup>
- "EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis", European Association for the Study of the Liver, 2015<sup>70</sup>
- "Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions", Czaja, 2016<sup>71</sup>

Аутоиммунные заболевания печени включают аутоиммунный гепатит (АГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Этиология этих заболеваний до сих пор неизвестна. Ранняя диагностика и персонализированная, зачастую пожизненная, терапия могут предотвратить необратимые повреждения и возможное развитие вторичных заболеваний.<sup>69, 72</sup> Критерии диагностики АГ и ПБХ включают определение диагностически значимых специфических антител. Положительный результат теста на АМА или АНА, специфичных для ПБХ, является одним из двух обязательных критериев диагностики ПБХ.<sup>69</sup> Антитела, специфичные для АГ, могут внести 2 балла (АГ вероятен при 10 баллах или выше) в диагностическую шкалу АГ, предложенной Хеннесом и др.<sup>73</sup>

Параметр/тест	АГ 1 типа	АГ 2 типа	ПБХ	ПСХ	Другое
EliA M2			+		
EliA LKM-1		+			HCV
EliA CENP			+		Ограниченная склеродермия (CREST-синдром), синдром Рейно
ASMA / anti-actin	+				
SLA/LP	+				
LC-1		+			HCV
Sp100, gp210 (ANA специфичные для ПБХ)			+		
ANA	+		+	+	HBV, HCV, NAFLD, лекарственно-индуцированный токсический гепатит

HBV: хронический гепатит В; HCV: хронический гепатит С; NAFLD: неалкогольная жировая дистрофия печени

# Тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса (Базедова болезнь)



## Руководства, использованные при составлении данного алгоритма:

- "European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism", Kahaly et al. 2018<sup>74</sup>
- "European Thyroid Association Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism", Persani et al. 2018<sup>75</sup>

К аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы относятся различные заболевания, приводящие к нарушению её функции вследствие патологических иммунных реакций. К наиболее частым клиническим аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы относятся тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса.<sup>76</sup> Аутоиммунные заболевания щитовидной железы относятся к наиболее частым аутоиммунным заболеваниям с распространенностью до 4,6% среди женщин и 2,8% среди мужчин.<sup>76, 77</sup> Многие пациенты даже не подозревают о своем заболевании, хотя возможные последствия недиагностированных аутоиммунных заболеваний щитовидной железы могут быть довольно тяжелыми и включают сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз или бесплодие.<sup>78</sup>

### Дифференциальная диагностика

Пациенты, страдающие аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, могут иметь только один положительный результат теста на антитела. Anti-TSH-R наиболее часто встречаются при нелеченой болезни Грейвса, в то время как Anti-TPO часто обнаруживаются при тиреоидите Хашимото.<sup>79,80</sup>

6% пациентов с тиреоидитом Хашимото имеют изолированную положительную реакцию на Anti-TG.<sup>81</sup>

Anti-TG антитела могут негативно влиять на измерение уровней белков щитовидной железы для диагностики карциномы.<sup>82</sup>

Ауто-антитела	Болезнь Грейвса (в отсутствие лечения)	Тиреоидит Хашимото	Здоровая популяция
Anti-TSH-R	+++	+	±
Anti-TPO	++	+++	+
Anti-TG	+	++	±

Распространенность: <sup>79, 80</sup>

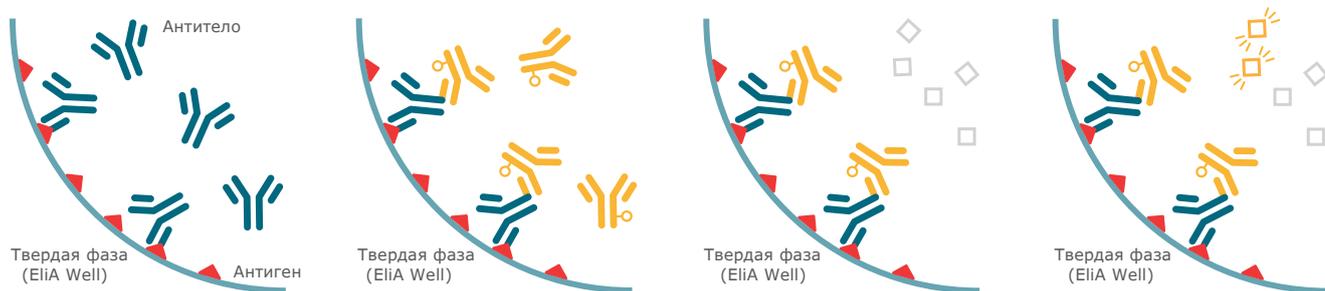
± отсутствие/очень низкая; + низкая; ++ средняя; +++ высокая

# Принцип работы ELiA

**ELiA** представляет собой метод твердофазного иммуноферментного флуоресцентного анализа (ELISA). Лунки **ELiA** покрыты одним или несколькими антигенами-мишенями, которые распознаются и связываются со специфическими антителами, которые обычно являются специфическими маркерами некоторых аутоиммунных заболеваний. Для каждого из конкретных тестов используются различные принципы связывания и покрытия лунки, чтобы обеспечить наилучшую связь с соответствующими эпитопами.

Если образец сыворотки крови пациента содержит соответствующие антитела, они связываются с соответствующим целевым антигеном в лунке **ELiA**. После первого этапа промывки, на котором удаляются несвязанные антитела, конъюгированные с ферментами антитела специфически связываются с Fc-фрагментом IgA, IgG или IgM. После второго этапа промывки, на котором удаляется избыток вторичных антител, к комплексу антиген-антитело добавляется реагент. Этот реагент превращается во флуоресцентный субстрат в результате ферментативной реакции. По прошествии установленного времени инкубации ферментативная реакция прекращается с помощью стоп-раствора, и интенсивность флуоресценции измеряется с помощью детектора.

Концентрацию антител в образце пациента определяют по предварительно подготовленной стандартизированной калибровочной кривой. Это дает возможность получить количественный результат и идентифицировать его как отрицательный, неопределённый или положительный.



Твердая фаза (EliA Well) Антитело Антисген

Твердая фаза (EliA Well)

Твердая фаза (EliA Well)

Твердая фаза (EliA Well)

**1** Специфические для конкретного заболевания антитела связываются с целевыми антигенами в лунке EliA. Специфические принципы связывания и покрытия лунки, обеспечивают наилучшую связь с соответствующими эпитопами.

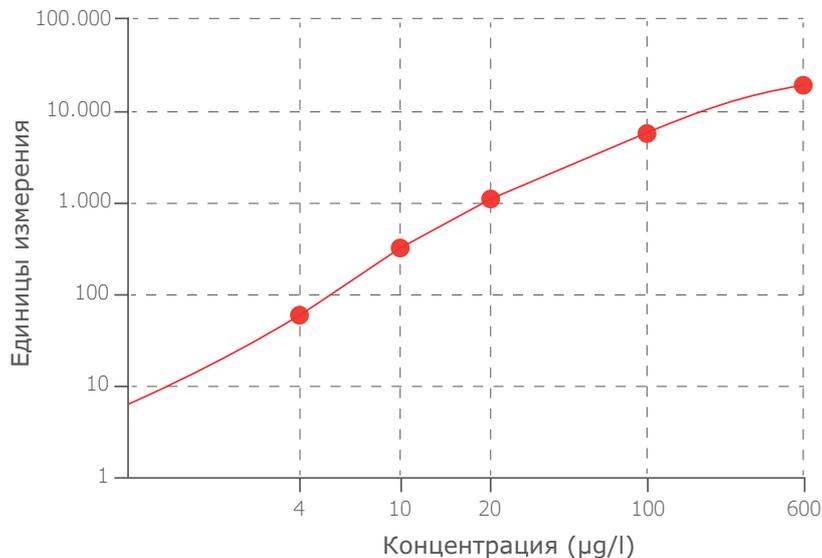
**2** После отмывки несвязавшихся и неспецифических антител, антитела, конъюгированные с ферментом специфически связываются с антителами IgA, IgG или IgM, соответственно.

**3** После второго этапа промывки связанные, конъюгированные с ферментом антитела переводят добавленный реагент в флуоресцирующую форму, которую легко обнаружить.

**4** Добавление стоп-реагента останавливает ферментативную реакцию, позволяя определить интенсивность флуоресценции, которая коррелирует с концентрацией специфических антител в образце пациента в пределах определенного диапазона измерений.

	специфические антитела сыворотки крови пациента		антисген
	антитела, связанные с ферментной меткой (специфические для IgA, IgG or IgM) - конъюгат		проявляющий раствор (FluoroC)
			флуоресцирующий проявляющий раствор

# Метод калибровки EliA и лабораторных систем Phadia



## Преимущества налицо:

- Создана и сохранена в системе калибровочная кривая для иммуноглобулина.
- Кривая иммуноглобулина основана на стандарте ВОЗ.
- Для проведения более 50 тестов EliA требуется всего 5 различных калибровок.
- Количественные результаты без калибровочной кривой для конкретного теста
- Изотип-специфическое измерение
- Полностью автоматизированные лабораторные системы с минимальными затратами времени.
- Полная прослеживаемость всех партий реагентов

Полностью автоматизированные лабораторные системы **Phadia™** были специально разработаны для проведения тестов, помогающих в диагностике аллергии и аутоиммунных заболеваний. Они могут быть подключены к современным лабораторным информационным системам (LIS) и системам автоматизации лабораторий (LAS), что позволяет эффективно использовать лабораторные ресурсы с выполнением минимального количества ручных операций. Лабораторные системы **Phadia™** обеспечивают высокую степень гибкости анализа благодаря возможности проведения рефлекс-тестирования, функциям произвольного доступа и способности эффективно проводить короткие серии анализов. **Phadia™ LabCommunity** также предоставляет возможность напрямую связаться с сервисными инженерами для получения быстрого и эффективного обслуживания.



### Phadia™ 200

Занимает площадь менее 0,5 м<sup>2</sup>, что делает его особенно подходящим для лабораторий с ограниченным пространством.



### Phadia™ 250

Более 2000 систем используются по всему миру и ценятся за их высокую надежность и воспроизводимость результатов.



### Phadia™ 2500

Лаборатории, работающие с большими объемами, получают огромное преимущество благодаря высокой пропускной способности двух независимых технологических линий.

# Перечень продуктов и антигенов

Продукт	Артикул	Антиген	Границы результата			Краткое наименование
			Отрицательный	Неопределённый	Положительный	
<b>Заболевания соединительной ткани</b>						
EliA CTD Screen Well	14-5596-01	человеческий рекомбинантный U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, Centromere B, Scl-70, Jo-1, фибрилларин, РНК Pol III, Rib-P, PM-Scl, PCNA, Mi-2 белки, Sm белки и нативная очищенная ДНК	Соотношение < 0.7	Соотношение 0.7-1.0	Соотношение >1.0	ctd
EliA Symphony Well**	14-5508-01	человеческий рекомбинантный U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, Centromere B, Scl-70 и Jo-1 белки, нативные очищенные Sm белки	Соотношение < 0.7	Соотношение 0.7-1.0	Соотношение >1.0	sy
EliA Symphony <sup>s</sup> Well	14-5671-01	человеческий рекомбинантный U1RNP (RNP70, A, C), SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa), SS-B/La, Centromere B, Scl-70 и Jo-1 белки, синтетический SmD <sub>3</sub> пептид	Соотношение < 0.7	Соотношение 0.7-1.0	Соотношение >1.0	sys
EliA dsDNA Well	14-5500-01	двухцепочечная плазмидная ДНК	< 10 IU/ml	10-15 IU/ml	> 15 IU/ml	dn
EliA ssDNA Well	14-5629-01	синтетическая ssDNA	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	sdn
EliA U1RNP Well	14-5501-01	человеческие рекомбинантные белки U1RNP (RNP70, A, C)	< 5 EliA U/ml	5-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	rn
EliA RNP70 Well	14-5511-01	человеческий рекомбинантный белок RNP70	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	70
EliA SmD <sup>o</sup> Well	14-5624-01	синтетический SmD <sub>3</sub> пептид	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	smd
EliA SmD <sup>s</sup> -S Well	14-5672-01	синтетический SmD <sub>3</sub> пептид	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	sms
EliA Ro Well	14-5503-01	человеческие рекомбинантные белки SS-A/Ro (60 kDa, 52 kDa)	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	ro
EliA Ro52 Well	14-5598-01	человеческий рекомбинантный белок SS-A/Ro (52 kDa)	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	ro52
EliA Ro60 Well	14-5525-01	человеческий рекомбинантный белок SS-A/Ro (60 kDa)	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	ro60
EliA La Well	14-5504-01	человеческий рекомбинантный белок SS-B/La	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	la
EliA CENP Well	14-5505-01	человеческий рекомбинантный центромерный белок B	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	ce
EliA Scl-70 <sup>s</sup> Well	14-5637-01	человеческий рекомбинантный белок Scl-70	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	scs
EliA RNA Pol III Well*	14-5599-01	человеческий рекомбинантный белок РНК полимеразы III	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	pol3
EliA Jo-1 Well	14-5507-01	человеческий рекомбинантный белок Jo-1	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	jo

EliA Fibrillarlin Well	14-5605-01	человеческий рекомбинантный белок фибрилларин	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	fib
EliA Rib-P Well	14-5521-01	человеческие рекомбинантные белки Rib-P proteins (P0, P1, P2)	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	rp
EliA PM-Scl Well	14-5602-01	человеческий рекомбинантный белок PM-Scl	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	pmssc
EliA PCNA Well	14-5603-01	человеческий рекомбинантный белок PCNA	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	pcna
EliA Mi-2 Well	14-5604-01	человеческий рекомбинантный белок Mi-2	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	mi
EliA DFS70 Well*	14-5673-01	человеческий рекомбинантный белок DFS70	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	dfs
<b>Ревматоидный артрит</b>						
EliA CCP Well	14-5515-01	синтетические антитела 2 поколения к цитруллин-содержащему пептиду	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	cp
EliA CCP IgA Well	14-5615-01	синтетические антитела 2 поколения к цитруллин-содержащему пептиду	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Acp
EliA RF IgM Well	14-5600-01	агрегированные IgG кролика	< 3.5 IU/ml	3.5-5.0 IU/ml	> 5.0 IU/ml	Mrf
EliA RF IgA Well	14-5601-01	агрегированные IgA кролика	< 14 IU/ml	14-20 IU/ml	> 20 IU/ml	Arf
EliA RF IgG Well	14-5617-01	IgG кролика	< 28 IU/ml	28-40 IU/ml	> 40 IU/ml	Grf
<b>Васкулит и синдром Гудпасчера</b>						
EliA PR3 <sup>s</sup> Well	14-5536-01	очищенная человеческая протеиназа 3	< 2.0 IU/ml	2.0-3.0 IU/ml	> 3.0 IU/ml	prs
EliA MPO <sup>s</sup> Well	14-5537-01	очищенная человеческая миелопероксидаза	< 3.5 IU/ml	3.5-5.0 IU/ml	> 5.0 IU/ml	mps
EliA GBM Well	14-5514-01	рекомбинантная человеческая α3 цепь коллагена IV	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	gb
<b>Антифосфолипидный синдром</b>						
EliA Cardiolipin IgG Well	14-5529-01	бычий кардиолипин и бычий β2-гликопротеин I в качестве кофактора	< 10 GPL-U/ml	10-40 GPL-U/ml***	>40 GPL-U/ml	Gcl
EliA Cardiolipin IgM Well	14-5530-01	бычий кардиолипин и бычий β2-гликопротеин I в качестве кофактора	< 10 MPL-U/ml	10-40 MPL-U/ml***	>40 MPL-U/ml	Mcl
EliA Cardiolipin IgA Well	14-5528-01	бычий кардиолипин и бычий β2-гликопротеин I в качестве кофактора	< 14 APL-U/ml	14-20 APL-U/ml	>20 APL-U/ml	Acl
EliA β2-Glycoprotein I IgG Well	14-5532-01	очищенные человеческие антитела к β2-гликопротеину I	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Gb2
EliA β2-Glycoprotein I IgM Well	14-5533-01	очищенные человеческие антитела к β2-гликопротеину I	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Mb2
EliA β2-Glycoprotein I IgA Well	14-5531-01	очищенные человеческие антитела к β2-гликопротеину I	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Ab2

\* недоступно на Phadia 100 \*\* недоступно на Phadia 200 \*\*\* порог следует считать слабopоложительным, а не неопределённым

# Перечень продуктов и антигенов

Продукт	Артикул	Антиген	Границы результата			Краткое наименование
			Отрицательный	Неопределённый	Положительный	
<b>Целиакия</b>						
EliA Celikey IgA Well	14-5517-01	рекомбинантная тканевая трансглутаминаза человека	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Acy
EliA Celikey IgG Well	14-5518-01	рекомбинантная тканевая трансглутаминаза человека	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Gcy
EliA Gliadin <sup>DP</sup> IgA Well	14-5538-01	синтетические дезамидированные пептиды глиадина	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Agp
EliA Gliadin <sup>DP</sup> IgG Well	14-5539-01	синтетические дезамидированные пептиды глиадина	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Ggp
<b>Воспалительные заболевания кишечника</b>						
EliA Calprotectin Well**	14-5610-01	моноклональные антитела к кальпротектину	≤ 50 mg/kg	-	> 50 mg/kg	cn
EliA Calprotectin 2 Well*	14-6748-01	моноклональные антитела к кальпротектину	≤ 50 mg/kg	-	> 50 mg/kg	cn2
EliA ASCA IgG Well	14-5635-01	маннан <i>S. cerevisiae</i>	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Gsc
EliA ASCA IgA Well	14-5633-01	маннан <i>S. cerevisiae</i>	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	Asc
<b>Пернициозная анемия</b>						
EliA Intrinsic Factor Well*	14-5668-01	желудочный внутренний фактор	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	inf
EliA Parietal Cell Well*	14-5669-01	H+/K+ АТФаза клеток желудка	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	par
<b>Аутоиммунные заболевания щитовидной железы</b>						
EliA anti-TG Well*	14-5642-01	тиреоглобулин человеческий	< 40 IU/ml	40-60 IU/ml	> 60 IU/ml	thg
EliA anti-TPO Well*	14-5641-01	рекомбинантная тиреоидная пероксидаза человека	< 25 IU/ml	25-35 IU/ml	> 35 IU/ml	tpo
EliA anti-TSH-R Well*	14-5639-01	рекомбинантный человеческий ТТГ	< 2.9 IU/l	2.9-3.3 IU/l	> 3.3 IU/l	tsr

### Аутоиммунные заболевания печени

EliA LKM-1 Well*	14-6648-01	человеческий рекомбинантный белок LKM-1	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	lkm
EliA M2 Well	14-5649-01	нативный комплекс пируватдегидрогеназы из митохондрий и рекомбинантный белок M2 человека	< 4 IU/ml	4-6 IU/ml	> 6 IU/ml	m2G

### Иммунодефициты

EliA Anti-IgA Well	14-5535-01	очищенный человеческий IgA	< 7 EliA U/ml	7-10 EliA U/ml	> 10 EliA U/ml	aiga
--------------------	------------	----------------------------	---------------	----------------	----------------	------

\* недоступно на Phadia 100    \*\* недоступно на Phadia 200

Антигены и тесты EliA разработаны в Phadia GmbH Biotechnikum во Фрайбурге, Германия, и производятся в соответствии с требованиями GMP. Тщательное документирование всех этапов процесса и различные меры контроля качества гарантируют, что наши тесты EliA соответствуют строгим критериям CE и FDA.

Высокая степень однородности партий, что особенно важно для рутинных лабораторий, обеспечивается высокоавтоматизированным производственным процессом. Phadia GmbH сертифицирована по ISO 13485 для "Проектирования, разработки и производства in vitro тестов для диагностики аутоиммунных заболеваний".



Производство рекомбинантных антигенов с использованием клеток насекомых (Sf9) для достижения максимальной чистоты и получения сложных эпитопов, которые могут потребовать посттрансляционных модификаций.



Производство рекомбинантных антигенов с использованием бактерий (E. coli) для высокой воспроизводимости и больших объемов выпуска.



Производство синтетических антигенов с применением химического синтеза для максимальной чистоты и воспроизводимости.



Производство нативных антигенов с использованием материалов человека или животных, таких как плазма крови, для получения сложных эпитопов.

# Литература

1. Gaubitz M. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 3(3):iii3-4.
2. Damoiseaux J, Olschowka N, Shoenfeld Y. EASI - European Autoimmunity Standardisation Initiative: facing the challenges of diagnostics in autoimmunity. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(10):1620-3.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9.
4. Bizzaro N, Brusca I, Previtali G, Alessio MG, Daves M, Platzgummer S, et al. The association of solid-phase assays to immunofluorescence increases the diagnostic accuracy for ANA screening in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2018;17(6):541-7.
5. Otten HG, Brummelhuis WJ, Fritsch-Stork R, Leavis HL, Wisse BW, van Laar JM, et al. Measurement of antinuclear antibodies and their fine specificities: time for a change in strategy? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2017;35(3):462-70.
6. Robier C, Amouzadeh-Ghadikolai O. The clinical significance of borderline results of the Elia CTD Screen assay. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(12):2088-92.
7. Robier C, Amouzadeh-Ghadikolai O, Stettin M, Reich G. Comparison of the clinical utility of the Elia CTD Screen to indirect immunofluorescence on Hep-2 cells. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(8):1365-70.
8. van der Pol P, Bakker-Jonges LE, Kuijpers J, Schreurs MWJ. Analytical and clinical comparison of two fully automated immunoassay systems for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens. *Clin Chim Acta*. 2018;476:154-9.
9. Willems P, De Langhe E, Claessens J, Westhovens R, Van Hoeyveld E, Poesen K, et al. Screening for connective tissue disease-associated antibodies by automated immunoassay. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(6):909-18.
10. Orme ME, Andalucia C, Sjolander S, Bossuyt X. A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):521-34.
11. Op De Beeck K, Vermeersch P, Verschueren P, Westhovens R, Marien G, Blockmans D, et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):801-8.
12. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-11.
13. Fritzler MJ. The antinuclear antibody test: last or lasting gasp? *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):19-22.
14. Aringer M, Brinks R, Dorner T, Daikh D, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis*. 2021.
15. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902.
16. Bossuyt X, Luyckx A. Antibodies to extractable nuclear antigens in antinuclear antibody-negative samples. *Clin Chem*. 2005;51(12):2426-7.
17. Pourmand N, Blomberg S, Ronnblom L, Karlsson-Parra A, Pettersson I, Wahren-Herlenius M. Ro 52kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):116-23.
18. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45.
19. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412.
20. Conrad K, Schöbler W, Hiepe F, Fritzler MJ. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases – A Diagnostic Reference. 3rd ed: Pabst Science Publishers; 2015.
21. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.

22. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):1-10.
23. Saigal R, Kansal A, Mittal M, Singh Y, Ram H. Antiphospholipid antibody syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2010;58:176-84.
24. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1517-8.
25. Pengo V, Ruffatti A, Del Ross T, Tonello M, Cuffaro S, Hoxha A, et al. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile. *J Thromb Haemost.* 2013;11(8):1527-31.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.
27. Jaskowski TD, Hill HR, Russo KL, Lakos G, Szekanecz Z, Teodorescu M. Relationship between rheumatoid factor isotypes and IgG anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1582-8.
28. Sieghart D, Platzer A, Studenic P, Alasti F, Grundhuber M, Swiniarski S, et al. Determination of Autoantibody Isotypes Increases the Sensitivity of Serodiagnostics in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018;9:876.
29. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77.
30. Suresh E. Diagnosis of early rheumatoid arthritis: what the non-specialist needs to know. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2004;97(9):421-4.
31. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care.* 2018;45(2):237-55.
32. Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(2):150-7.
33. Berglin E, Padyukov L, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R303-8.
34. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):155-63.
35. de Brito Rocha S, Baldo DC, Andrade LEC. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):2.
36. Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Elevation of only one rheumatoid factor isotype is not associated with increased prevalence of rheumatoid arthritis--a population based study. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):190-1.
37. Bas S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):505-10.
38. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Epis OM, Klersy C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):302-7.
39. Shakiba Y, Koopah S, Jamshidi AR, Amirzargar AA, Massoud A, Kiani A, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor isotypes in Iranian patients with rheumatoid arthritis: evaluation of clinical value and association with disease activity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2014;13(3):147-56.
40. de Angelis V, Meroni PL. Rheumatoid Factors. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL, editors. *Autoantibodies (Second Edition)*: Elsevier; 2007. p. 755-62.
41. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3776-82.
42. Song YW, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM.* 2010;103(3):139-46.

# Литература

43. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(11):683-92.
44. Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):494-501.
45. Savage J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999;111(4):507-13.
46. Toh B-H. Autoimmune Gastritis and Pernicious Anemia. In: Rose NR, Mackay IR, editors. *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition)*: Academic Press; 2019. p. 833-47.
47. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.
48. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. *Autoimmunity*. 2004;37(4):357-61.
49. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med*. 2012;3:97-103.
50. Varbanova M, Frauenschlager K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1031-42.
51. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies - diagnostic significance. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):175-9.
52. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
53. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803-18.
54. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.
55. Harkness EF, Harrington V, Hinder S, O'Brien SJ, Thompson DG, Beech P, et al. GP perspectives of irritable bowel syndrome--an accepted illness, but management deviates from guidelines: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:92.
56. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-60.
57. 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.
58. Chew TS, Mansfield JC. Can faecal calprotectin predict relapse in inflammatory bowel disease: a mini review. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9(1):23-8.
59. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364-8.
60. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(10):1017-20.
61. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1851-8.
62. Theede K, Holck S, Ibsen P, Kallemose T, Nordgaard-Lassen I, Nielsen AM. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1042-8.
63. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56.
64. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.

65. Penny HA, Raju SA, Lau MS, Marks LJ, Baggus EM, Bai JC, et al. Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts. *Gut*. 2020.
66. Choung RS, Khaleghi S, Cartee AK, Marietta EV, Larson JJ, King KS, et al. Community-Based Study of Celiac Disease Autoimmunity Progression in Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(1):151-9 e3.
67. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
68. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-35.
69. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.
70. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
71. Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177-203.
72. Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW, International Autoimmune Hepatitis G. Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda. *Liver Int*. 2018;38(1):15-22.
73. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
74. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
75. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(5):225-37.
76. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res*. 2017;6:1776.
77. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31.
78. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):231-9.
79. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):315-37, viii.
80. Zophel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev*. 2010;9(10):695-700.
81. Tozzoli R, Villalta D, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunoassay method. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(7):837-42.
82. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3104-10.





thermoscientific

Больше информации на сайте:  
**[thermofisher.com/elia](https://thermofisher.com/elia)**

Thermo Fisher Scientific – Phadia GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Germany, Tel: +49 761 47-805-0 © 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Legal Manufacturer: Phadia AB, Uppsala, Sweden 123808.AI.EU.EN.v1.21

**ThermoFisher**  
S C I E N T I F I C