

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ
ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ

«Астана медицина университеті» КеАҚ
ҰҒМО №4 ішкі аурулар кафедрасы
«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ

Иманбаева Н.Д.

**АУТОИММУНДЫ АУРУЛАРДЫҢ ЗЕРТХАНАЛЫҚ
ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРІ**

(резиденттерге арналған оқу құралы)

Астана, 2022 жыл

ӘОЖ 616.1/9-092-071

ВВС 54.1:53.43я73

И 66

ШКІР БЕРУШІЛЕР:

Г.Х. Габдуллина – «С.Д. Асфендияров атындағы медицина университеті» КеАҚ № 1 ОВП кафедрасы, м.ғ.д., профессор

В.Б. Молотов – Лучанский – Қарағанды медицина университеті клиникасының бас терапевті, м.ғ.д., профессор

А.Х. Әлмұхамедова – «АМУ» КеАҚ, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология курсымен ішкі аурулар кафедрасы, м.ғ.к., ассоц. профессор

Авторлары: Н.Д.Иманбаева

И 66. Аутоиммунды аурулардың зертханалық диагностикасының инновациялық әдістері. Оқу құралы/Н.Д. Иманбаева; «Астана медицина университеті» КеАҚ. – Астана, 2022. – 105 б.

ISBN 0000-00.00

Ұсынылып отырған оқу құралы аутоиммунды ауруларды диагностикалаудың инновациялық әдістері туралы материалды қамтиды, оны әзірлеу және енгізу адамның аутоиммундық ауруларының патогенезі туралы жаңа мәліметтерді алудың арқасында мүмкін болды. Оқу-әдістемелік құралдың кіріспе және бірінші тарауында осы мәселе бойынша ғылыми әдебиеттердің іргелі деректеріне сүйене отырып, аутоиммунды аурулардың патогенезі туралы заманауи деректер келтірілген. Оқу құралы патогенетикалық механизмдерді зерттеудегі прогресс пен аутоиммунды аурулардың диагностикасы арасындағы тығыз байланысқа түсініктеме көрсетілген. Оқу құралы барлық мамандықтағы резиденттерге арналған.

ӘОЖ 616.1/9-092-071

ВВС 54.1:53.43

Қосымша оқу әдебиеті ретінде «Астана медицина университеті» КеАҚ Білім беру бағдарламаларының сапасын қамтамасыз ету комитеті мақұлдаған және басып шығаруға ұсынған.

20 ж. "___" _____ № _ хаттама

@ Н.Д.Иманбаева 2022 ж

МАЗМҰНЫ

Қысқартулар тізімі	4
Кіріспе	8
1. Аутоиммунды аурулар иммунопатологиясының мәселелері	8
1.1. Аутоиммунды аурулар патогенезінің иммунологиялық негіздері	8
1.2. Зертханалық медицинаның қазіргі жетістіктері	10
2. Аутоиммунды ауруларды зертханалық диагностикалаудың заманауи тәсілдері	16
2.1. Аутоантиденелер – аутоиммунды ревматикалық ауруларды диагностикалаудың сипатбелгілері	16
2.2. Предиктивті биомаркерлер	18
2.3. «ҰҒМО» АҚ Аутоиммунды диагностика орталығында әртүрлі аутоиммунды ауруларға диагностикалық скрининг және растау сынақтары	23
2.4. Дәнекер тінінің диффузды аурулары (ДТДА) және антифосфолипидті синдром (АФС)	27
2.5. Ревматоидтық артрит	54
2.6. Васкулиттер және бүйректің аутоиммунды зақымдануы	57
2.7. Бауыр мен асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы	61
2.8. Аутоиммунды неврологиялық аурулар	84
2.9. Аутоиммунды эндокринопатиялар	86
Қорытынды	88
1-қосымша	89
Тест тапсырмалары	91
Тест тапсырмаларының жауаптары	100
Пайдаланылған әдебиеттер тізімі	101

Қысқартулар тізімі

ҰҒМО - Ұлттық ғылыми медициналық орталық
АИА/АА – аутоиммунды аурулар
АРА - аутоиммунды ревматикалық аурулар
ҚД - қант диабеті
Treg - Т-реттеуші жасушалар
TCR – антигенді тану рецепторы
nTreg – табиғи Т-реттеуші жасушалар
γδ Т жасушалары – Т-жасушаларының рецепторы γ және δ суббірліктерінен құралған Т-жасушаларының шағын популяциясы.
АҰЖ - антиген ұсынушы жасуша
РА – ревматоидтық артрит
ИНФ α – ісік некрозының факторы α
ГИБП - гендік-инженерлік биологиялық препарат
mАД – моноклональды антиденелер
СРА - С-реактивті ақуыз
SAA - А сарысу амилоидты ақуыз
pИЛ6Р – еритін ИЛ6 рецепторы
ВЭӨФ – васкулоэндотелиалды өсу факторы
МХА1 - моноцитті хемоаттрактантты ақуыз 1
ММП – матриксты металлопротеиназалар
II классты МНС - негізгі гистосәйкестік кешені II класс молекулалары
ПГЕ2 - простагландин E2
РФ– ревматоидтық фактор
ЦАА – цитрулинделген ақуыздарға антиденелер
Th - Т көмекшілері
ПсА - псориазды артрит
ЖҚЖ – жүйелі қызыл жегі
ТӨФ β – трансформациялаушы өсу факторы β
ТЦЗ - тоцилизумаб
РА - ревматикалық аурулар
JAK - Janus – ұқсастырылған киназалар
TLR - Толл (Toll)-тәрізді рецепторлар
NLR - Nod-тәрізді рецепторлар
NLRP3 - патогендердің үлгілерін немесе зақымданумен байланысты үлгілерді танытын NLR тұқымдас Nod- тәрізді рецепторлар
ЦВА/ ЦВАА - цитрулинделген виментин ақуызына антиденелер
ИФМ – иммуноферментті әдіс
ПТР – полимеразды тізбекті реакция
aPHҚ – ақпараттық рибонуклеин қышқылы
mPHҚ – матрицалық рибонуклеин қышқылы

ГМКЫФ - гранулоцитарлы-макрофагты колонияны ынталандырушы фактор

ИФН γ - интерферон γ

УКЛ1 - цитоскелеттік ақуыз

ИФЖР – иммунофлуоресценцияның жанама реакциясы

ИФА – иммундық ферментті талдау

ИБ – иммуноблотинг

РИТ - радиоиммунды талдау

АС - анкилозды спондилит

ЖАРА – жүйелі аутоиммундық ревматикалық аурулар

АНА (Antinuclear antibodies) - антинуклеарлы антиденелер (антинуклеарлы антиденелер)

АФЛ/АФЛА – антифосфолипидті антиденелер

АНЦА (ANCA) – антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер

cANCA – цитоплазмалық антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер

pANCA перинуклеарлы антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер

ЭШЖ – эритроциттердің шөгу жылдамдығы

КФК – креатинфосфокиназа

EULAR (European League Against Rheumatism) - Еуропалық ревматизмге қарсы лига

ACR (American College of Rheumatology) – Американдық ревматология алқасы

SLICC/ACR – Американдық ревматология алқасының көмегімен ЖҚЖ клиникаларының ынтымақтастығы халықаралық ұйымы әзірлеген зақымдану көрсеткіші.

Анти- etDNA (анти-nDNA) - екі тізбекті (et) ДНҚ-ға антиденелер

Анти-Sm - Sm антигеніне антиденелер (Смит)

Анти-SSA/Ro – Ro/SSA антигеніне антиденелер

Анти-SSB/La - La/SS-B антигеніне антиденелер

КЛА - кардиолипінге қарсы антиденелер

$\alpha\beta$ 2-ГП I - β 2-гликопротеин I-ге антиденелер

ВА - жегі антикоагулянтты

ЖСД - жүйелі склеродермия

Scl-70 (анти-Scl-70) - топоизомераза I-ге антиденелер

АЦА - антицентромерлі антиденелер CENP-A, CENP-B, CENP-C

Анти-РНҚ полимераза III – РНҚ полимераза III-ке антиденелер

ШС- Шегрен синдромы

ДТАА - дәнекер тіннің аралас ауруы

Анти-ПР3 - протеиназа 3-ке антиденелер

Анти-МПО – миелопероксидазаға антиденелер

ЦЦПА (анти-ССР) - циклдік цитрулинделген пептидке антиденелер

АНЦА-СВ - нейтрофилдер цитоплазмасының компоненттеріне аутоантиденелер

ПКТ – прокальцитонин

MAS – макрофагтардың активтену синдромы
RTM - ритуксимаб
АБЦ - абатацепт
ДТДА – дәнекер тіннің диффузды аурулары
АНФ - антинуклеарлы фактор
ANA-скрин – антинуклеарлы антиденелер, скрининг
HLA – адамның лейкоцитарлы антигені
Anti-RNP – рибонуклеопротеинге антиденелер
Jo-1 – гистидил-1РНҚ синтетазаға антиденелер
БМК (Glomerular Basement Membrane IgA & IgM & IgG антиденесі, анти-GBM) – бүйрек шумақтарының базальды мембранасы
АИТ- асқазан-ішек торабы
АМА (M2) - антимитохондриялық антиденелер (2-топша)
ASMA - тегіс бұлшықетке қарсы антиденелер
APCA - асқазанның париетальды жасушаларына антиденелер
LKM1 – 1 типті бауыр микросомаларына антиденелер
sp100 - еритін ядролық ақуызға антиденелер (Sp100 антигеніне)
gp210 - интегралдық мембраналық гликопротеинге антиденелер
LC-1 - бауырдың 1 типті цитозолдық антигеніне антиденелер
SLA – еритін бауыр антигеніне антиденелер
F-актин – тегіс бұлшықетке антиденелер, соның ішінде фибриллярлық F-актинге
U1-sn RNP - U1 рибонуклеопротеиніне антиденелер
IgG класты Anti-GM1,GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b - ганглиозидтерге антиденелер
AxP (AchR) – ацетилхолин рецепторларына антиденелер
ICA – аралшық жасушаларына антиденелер
бтДНҚ (ssДНҚ) - бір тізбекті (денатуратталған) ДНҚ-ға антиденелер
РНҚ – рибонуклеин қышқылы
ДНҚ (DNA) – дезоксирибонуклеин қышқылы
Ag – антиген
Ab - антидене
PCNA - пролиферацияланатын жасушалардың ядролық антигеніне қарсы антиденелер
CREST синдромы – мына симптомдарды қамтитын симптомдар кешені: тіндердің кальцинациясы (C), Рейно синдромы (R), эзофатит (E), склеродактилия (S), телеангиэктазия (T)
NUMA 1 – жасушаның митоздық аппаратына антиденелер
АИК – айналымдағы иммундық кешендер
C3, C4 – комплемент
ДМ – дерматомиозит
ФД – фотосезімтал дерматит
АИТВ – адамның иммун тапшылығы вирусы
АКА (Кератинге қарсы антидене) - кератинге антиденелер

ЖВ – жүйелі васкулит
ББХ – бастапқы билиарлы холангит
ББЦ (PBC) - бастапқы билиарлы цирроз
АИГ/АИН – аутоиммунды гепатит
БСХ/PSC – бастапқы склероздаушы холангит
Reticulin Antibody IgA&IgG, ARA - IgA және IgG ретикулинге антиденелер
RI – антиретикулиндік антиденелердің түрі
Anti-Endomysial Antibody IgA&IgG, EMA - IgA және IgG эндомизиясына антиденелер
Anti-tissue transglutaminase IgG, tTG IgG - тіндік трансглутаминазаға қарсы IgG класс антиденелер
Anti-tissue transglutaminase IgA, tTG IgA - тіндік трансглутаминазаға IgA класс антиденелер
ПК – позитивтілік коэффициенті
Ig - иммуноглобулин
IgA - А иммуноглобулині
IgG - G иммуноглобулині
IgM - М иммуноглобулині
Fecal Calprotectin - нәжіс калпротектині
СЕКҚП - стероидты емес қабынуға қарсы препараттар
Alpha-1-Antitrypsin, Feces (A1AT) - нәжістегі альфа-1-антитрипсин
Autoantibodies against Exocrine Pancreas, Pancreatic Antibodies, PAB – ұйқы безінің ацинарлы жасушалыран антиденелер, IgG және IgA барлығы (ұйқы безінің экзокринді бөлігіне антиденелер)
GP2 - 2 типті гликопротеин
GP2 антиденелер (Anti-GP2) – ұйқы безінің центроацинарлық жасушаларының антигеніне антиденелер
ASCA (Saccharomyces cervisiae антиденелері) – сахаромицеттерге антиденелер
Anti-Intestinal Goblet Cells Antibodies, GAB, IgA, IgG, Total - ішектің құтыша тәрізді жасушаларына IgA және IgG антиденелер, барлығы
ОЖЖ – орталық жүйке жүйесі
ПЖЖ - перифериялық жүйке жүйесі
ЦМВ - цитомегаловирус
ГБС - Гийен-Барре синдромы
МФС - Миллер-Фишер синдромы
ММН - мультифокальды моторлы нейропатия
CANOMAD – созылмалы атаксиялық нейропатия
АМАН – жедел моторлы аксональды нейропатия
AchR – ацетилхолин рецепторларына антиденелер
ТТГ - тиреотропты гормон
GAD – глутамин қышқылының декарбоксилазасына антиденелер

Кіріспе

Аутоиммундық аурулар (АИА) – бөгде антигендерге қарсы спецификалық иммундық-қабыну реакциясынан туындаған иммундық-жанама аурулардың жалпы атауы. АИА адамның ең ауыр созылмалы иммундық қабыну ауруларының бірі болып табылады, халық арасында кең таралған және әлем халқының 8%-ында 100-ден астам нозологиялық формалармен ұсынылған. Аутоиммунды аурулар, әсіресе қайталанатын Overlap синдромдарында жоғары таралумен, ерте диагностиканың қиындығымен, үдемелі ағымымен және жиі нашар өмір болжамымен байланысты [1]. АИА құрылымында аутоиммунды ревматикалық аурулар (АРА) маңызды үлесті құрайды: ревматоидтық артрит, жүйелі қызыл жегі, серонегативті артрит, жүйелі васкулит, жүйелі склероз және дәнекер тіннің басқа жүйелі аурулары.

АИА иммунопатогенезінің іргелі механизмдерін түсінудің маңыздылығы ерте диагностиканың инновациялық әдістерін әзірлеу үшін, сондай-ақ негізгі патогенетикалық емді жетілдіру және осы патологиялық жағдайларға терапияның тиімділігін болжау үшін қажет.

АРА диагностикасының ерекшелігі иммунологиялық және молекулярлық биологиялық зерттеу әдістерінің дамуымен байланысты, соның ішінде аутоантиденелер, жедел фазалық қабыну ақуыздары, цитокиндер, хемокиндер, тамырлар эндотелийінің активтену маркерлері, комплемент жүйесінің компоненттері, лимфоциттердің субпопуляциялары және т.б. Қазіргі уақытта әлем аутоиммунды ауруларды ерте диагностикалау мүмкіндігіне назар аударуда.

XXI ғасырдың ғылыми медицинасының жетістігі - зертханалық зерттеулердің диагностикалық сезімталдығы мен ерекшелігін арттыратын инновациялық молекулалық-жасушалық технологияларды әзірлеу және тәжірибеге енгізу аутоиммунды ауруларды диагностикалаудың иммунологиялық және молекулярлық биологиялық әдістері кешенін жасаудың алғы шарты болып табылады.

1. Аутоиммунды аурулар иммунопатологиясының мәселелері

1.1 Аутоиммунды аурулардың классификациясы

Аутоиммунды процестерді жіктеу үшін биомедициналық сипатбелгілер қолданылады (1-кесте).

№1 кесте. Rose-Wona аутоиммунды аурудың биомедициналық сипатбелгісі

Тікелей дәлелдер	<u>Жанама антидене</u> Ағзалардың қызметіне әсер ететін қандағы аутоантиденелер Тіндерде бекітілген аутоантиденелер
------------------	---

	<p>Тінде локализацияланған иммундық кешен</p> <p>Ig пассивті тасымалдануымен аурудың көбеюі</p> <p><u>Жасушалық жанама</u></p> <p>Т-жасушаларды тіндік имплантатпен SCID тінтуіріне тасымалдау</p> <p>In vitro аутоагрессивті Т жасушаларының цитотоксикалық әсері</p>
Жанама дәлелдер	<p><u>Эксперименттік иммундау</u></p> <p>Антидиотиптік антиденелермен иммундау</p> <p>Жануарлардағы өздігінен болатын ауру</p> <p>Жануарлардағы иммундық жүйенің эксперименттік дисрегуляциясы</p>
Қосымша дәлелдемелер	<p>Қандағы аутоантиденелер</p> <p>Басқа аутоиммунды аурулармен байланысы</p> <p>HLA генотипімен байланыс</p> <p>Органның лимфоцитарлы инфильтрациясы</p> <p>Иммуносупрессивті терапияға жауап</p>

Жіктелуі бойынша АИА орган-спецификалық емес және орган-спецификалық аутоиммунды ауруларға бөлінеді (2-кесте). Орган-спецификалық АИА үшін белгілі бір мүше мен тіннің зақымдалуы тән. Орган-спецификалық емес ауруларда ревматикалық аурулардағы сияқты бірнеше жүйелер мен мүшелер зақымдалуы мүмкін.

№2 кесте. Аутоиммунды аурулардың классификациясы

Орган-спецификалық	<p>Шашыраңқы 0 склероз</p> <p>Хашимото жемсауы</p> <p>Бастапқы микседема</p> <p>Тиреотоксикоз (Грейвс ауруы)</p> <p>Пернициоздық анемия</p> <p>Бастапқы билиарлы цирроз</p> <p>Аутоиммунды гепатит</p> <p>1 типті қант диабеті</p> <p>Крон ауруы</p> <p>Ойықжаралы колит</p> <p>Аутоиммунды гемоліздік анемия</p> <p>Идиопатиялық</p> <p>тромбоцитопениялық пурпура</p> <p>Пемфигоид</p>
Орган-спецификалық емес	Жүйелі қызыл жегі

	Полангиитпен гранулематоз (бұрынғы Вегенер ауруы) Склеродермия Дәнекер тіннің аралас ауруы Дерматомиозит Ревматоидтық артрит
--	--

1.2 Аутоиммунды аурулар патогенезінің иммунологиялық негіздері.

Иммунды-қабыну ревматикалық аурулардың патогенезінде иммундық жүйенің генетикалық анықталған және жүре пайда болған ақауларының маңызы зор.

Иммундық жүйе әдетте өз антигендерін танымайды және оларға жауап бермейді, бұл өзіндік антигендерге иммунологиялық төзімділіктің немесе *ауто төзімділіктің болуымен сипатталады*. Ал *аутоиммунды* - бұл *аутоиммунды аурулардың (АА)* дамуына әкелетін өз жасушалары мен тіндерінің антигендеріне иммундық жауап.

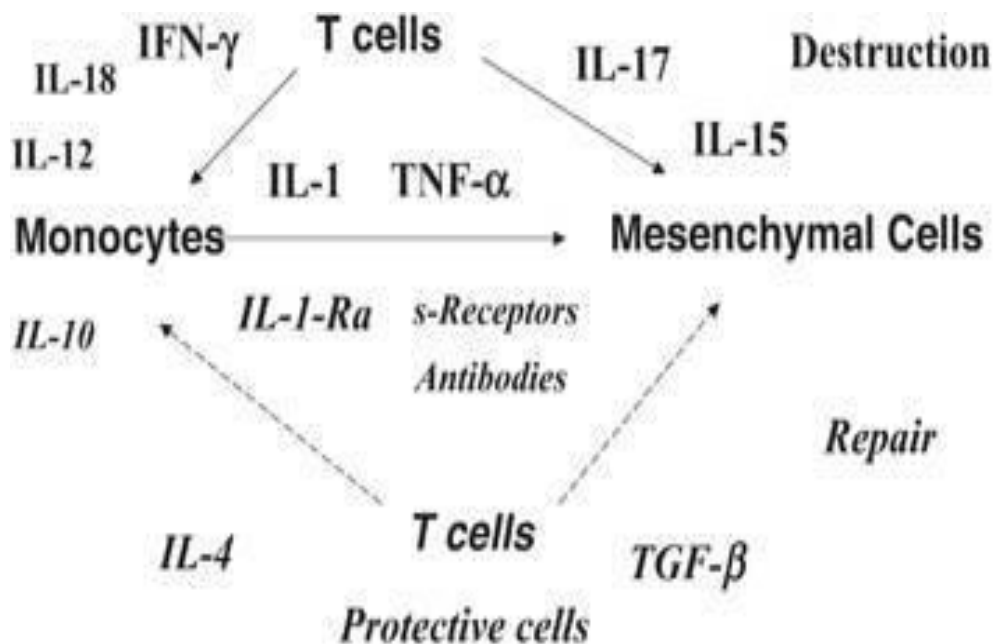
Реттеуші Т-жасушалары. Шеткері аймақтардағы өзіндік антигендерге жауап бермеудің дамуына Т-реттеуші жасушалар (Treg) қатысады. Тимушта орталық іріктеу нәтижесінде антигенді тану рецепторы (ТР) лимфоциттер өзіндік антигендерге жоғары жақындыққа ие болады, апоптозға ұшырайды немесе реттеуші жасушаларға айналады. *Реттеуші толеранттылық*, реттеуші жасушаларға байланысты төзімділік және жасушалардың өздері – *табиғи (nTreg)*. Реттеуші жасушалардың екі түрі бар және реттеуші жасушалардың екеуіне де ортақ олардың бетіндегі CD4 және CD25 экспрессиясы, FoxP3 транскрипция факторы. Перифериядағы ауто антигендерді спецификалық антиген ұсынатын жасушалармен (АҰЖ) немесе соматикалық жасушалармен (белгілі бір жағдайларда олар антигендерді МНС II класымен бірге экспрессиялай алады) тану nTreg TGF- β және IL-10 шығарады. Бұл цитокиндер аутореактивті Т-лимфоциттердің эффекторлық жасушаларға активтенуін және дифференциациясын, олардың аутоантигенді тануын басады.

Аутоантиденелердің көзі В-лимфоциттердің аутореактивті клондары, егер олардың концентрациясы төмен болса. В-жасушалары Т-лимфоциттердің көмегінсіз тиімді түрде көбейіп, антиденелер шығара алмайды. Сондықтан, кез келген сау адамда аутоантигендер спектріне аутоантиденелер анықталуы мүмкін, бірақ диагностикалық маңызды емес аз мөлшерде.

Адам ағзасының тіндерінің қабынуын және жойылуын қолдайтын В-жасушалық төзімділік ақаулары бар аутоантиденелердің синтезі иммундық қабыну ревматикалық аурулардың патогенезінде маңызды рөл атқаратын Т-жасушалық иммундық жауаптың бұзылуына ықпал етеді. РА пациенттерінің бір тізе буынының синовиальды тінінің плазмалық

жасушалары сау адамның бүкіл лимфоидты тініндей көп иммуноглобулиндер түзетіні зерттелген.

Аутоиммунды аурулардың патогенезінде ерекше маңызды рөлді қабынуға қарсы цитокиндерге - ісік некрозының факторы α (ИФ α) және интерлейкин 6 (ИЛ6), сондай-ақ ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17 және созылмалы қабыну, буындардың және басқа органдар мен жүйелердің бұзылуына әкелетін т.б. (1-сурет).



1-сурет Созылмалы қабынудың жүйелі көріністеріне ИФ және интерлейкин ИЛ-1 үлесі

Көптеген аутоиммунды РА-ның дамуындағы генетикалық қауіп факторлары 12-67% аспайды.

РА генетикалық полиморфизмдерге мыналар жатады:

- моногенді мутациялар (AIRE, TNFRSF6, FOXP3, CD25),
- HLA I, II, III кластарының аллельдерімен байланысты аурудың дамуына бейім гендер (ЖҚЖ HLA-II: DR3, DR2, DR8, HLA-III: TNF, C2, C4, C4B-мен байланысты; РА - HLA-II: DR4, HLA-III: TNF;

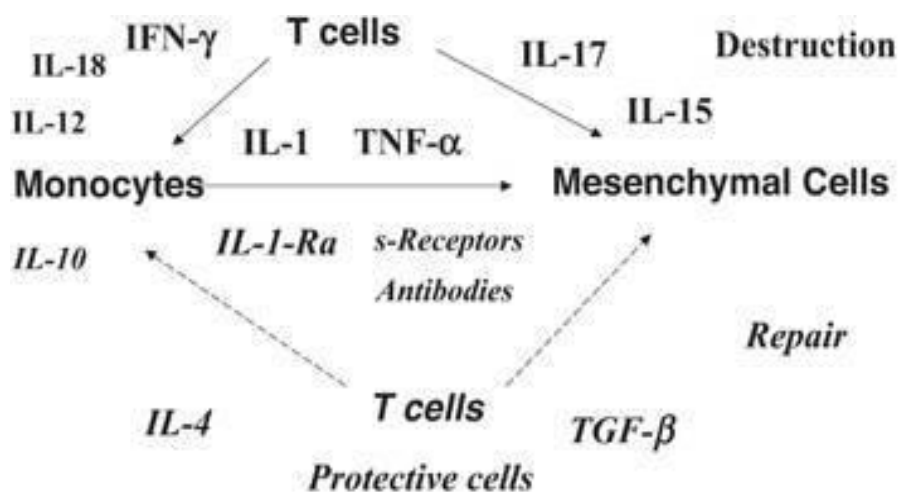
- анкилоздаушы спондилит (АС) - HLA-I-мен: B27) және HLA локустарымен байланыспаған гендер, толық геномдық GWAS ассоциациялық зерттеу (PTPN22, IRF5-TNPO3, STAT4, CTLA4, PAD14 және т.б.) көмегімен анықталған [20].

РА патогенезі көптеген факторлардың әсер етуіне негізделген, бұл өзіндік антигендерге иммунологиялық төзімділіктің жоғалуы және жасуша популяциясының (Treg және Tr1) және эффекторлық Т-хелпер жасушаларының (Th1, Th2, Th17, Tfh), В-жасушаларының активтенуін, плазмалық жасушалардың жетілуін, аутоантиденелерді, цитокиндерді

өндіруді ынталандырады: ИНФ α , ИЛ1, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ15, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ21, ИЛ23, ИФН γ , В-жасуша белсендіру факторы/В-лимфоциттердің стимуляторы (BAFF/BLyS), APRIL, CD40L - және цитотоксикалық Т-лимфоциттердің түзілуі.

ЖҚЖ, РА, ССД және басқа ЖАРА патогенетикалық терапиясы үшін, аутоиммундық бұзылыстарды түзету және иммунологиялық төзімділікті қалпына келтіру үшін аутологиялық гемопоэтикалық дің жасушалары, мезенхималық стромалық жасушалар, аутологиялық толерон дендритті жасушалар, Т және В- реттеуші жасушалар, гендік-инженерлік биологиялық терапия, пептидті антигендік терапия қолданылады.

Көбінесе жедел инфекциялар аутоиммунды аурулардың алдында болуы мүмкін. Инфекцияға жауап ретінде бөлінетін қабынуға қарсы цитокиндер сүйек кемігінен ғана емес, сонымен қатар тимустан да жетілмеген жасушалардың босатылуына ықпал етеді. Дәл осы жерде іріктеуден өтпеген Т-лимфоциттердің қан айналымына шығу ықтималдығы артады, аутореактивті аурулардың ықтималдығы жоғарлайды (2-сурет).



2-сурет Реттеуші цитокиндер, матрицаны бұзу және репарация ақаулары арасындағы өзара әрекеттесу

Қабынуға қарсы цитокиндер, В- және Т-жасушалары аутоиммунды ревматикалық ауруларды емдеудің перспективті терапиялық мақсаттары болып табылады [2], гендік-инженерлік биологиялық препараттардың (ГИБП) клиникалық және иммунологиялық әсерлері адамдардағы ревматикалық және басқа иммундық қабыну аурулары аурулардың патогенезі туралы жаңа деректер береді.

Қазіргі кезеңде жұқпалы емес аурулардың кең таралған түрлерін емдеу үшін ХХІ ғасырдың басында 10-нан астам инновациялық гендік-инженерлік биологиялық препараттар (ГИБП) әзірленді - моноклоналды антиденелер (МАД) және ең маңызды қабынуға қарсы цитокиндердің белсенділігін тежейтін рекомбинантты ақуыздар - ИНФ α [2], ИЛ6 [3], ИЛ1 [4], ИЛ17 [5],

ИЛ12/23 [6], сонымен қатар Т-лимфоциттердің [2] және В-лимфоциттердің [7,8,9] патологиялық активтенуі, олардың көпшілігі дүние жүзінде, оның ішінде Ресей мен Қазақстанда клиникалық тәжірибеде сәтті қолданылады.

ИЛ6-ның жүйелі қабынуға қарсы әсерлерінің бірі бауырдағы ИЛ6 генінің экспрессиясының жоғарылауымен байланысты және жедел қабыну (С-реактивті ақуыз - СРА, фибриноген, сарысулы амилоидты ақуыз А - SAA) фазасының ақуыз концентрациясының жоғарылауымен көрінетін жедел фазалық қабыну реакциясын ынталандыру болып табылады.

ИЛ6 әсерінен бауырда басқа жедел фазалық ақуыздың, гепцидиннің синтезі артады, оны байланыстыру кезінде макрофагтар арқылы темірдің бөлінуін тежейді және он екі елі ішекте темірдің сіңуі төмендейді, бұл РА бар науқастардағы созылмалы анемияның дамуына әкеледі [10]. ИЛ6 созылмалы қабыну ауруларына тән анорексия гормоны-лептин өндірісін ынталандырады. ИЛ6 жүйелі әсерінің көріністері – қызба және таңертеңгі қаттылық, осы цитокин секрециясының тәуліктік ырғағымен байланысты, оның максимумы таңғы сағаттарда болады. Белгілі болғандай, артриттің дамуы синовиальды тіннің неоваскуляризациясымен сипатталады, содан кейін лейкоциттік инфильтрация және синовиоциттердің гиперплазиясы, нәтижесінде паннустың пайда болуына әкеледі.

ИЛ6 еритін ИЛ6 (рИЛ6R) рецепторының қатысуымен РА пациенттерінде синовиальды фибробласттардың васкулоэндотелиальды өсу факторын (ВЭӨФ) өндіруді ынталандырады, эндотелий жасушаларының, моноклеарлы жасушалардың және МХБ1 және ИЛ8 сияқты химокиндердің синовиальды фибробласттарының синтезін белсендіреді, қабыну жасушаларының буын қуысына көшуіне ықпал етеді және күшейтеді. ИЛ-1-мен үйлескенде ол РА-дағы шеміршек тінінің бұзылуына қатысатын 1, 3, 13 матрицалық металлопротеиназалардың (ММП) синовиальды жасушаларының өндірілуін ынталандырады [11], РА-дағы буындардың эрозиялық зақымдануының дамуна орталық маңызы бар остеокластогенезді және сүйек резорбциясын арттырады, гранулоцитарлы-макрофагтар сериясының гемопоэтикалық дің жасушаларынан остеокласттардың жетілуі, рИЛ6R-мен әрекеттесу кезінде простагландин E2 (ПГЕ2) синтезін белсендіреді.

РА патогенезіндегі ИЛ-6 цитокині адаптивті иммундық жауапқа әсер етеді. ИЛ6 аутоантиденелер (ревматоидты фактор - РФ, цитрулинделген ақуыздарға антиденелер - ЦАА) және иммуноглобулиндер бөлетін В-лимфоциттердің жетілген плазмалық жасушаларға пролиферациясына және дифференциациясына әкеледі, CD4 + Th-лимфоциттерде ИЛ21 өндірісін белсендіреді.

Th17-жасушалары иммундық қабыну ауруларының иммунопатогенезіне қатысады, соның ішінде РА, псориаз, ПсА, ішектің қабыну аурулары, ЖКЖ, Шегрен ауруы және т.б. Th17 түзілуіне ИЛ12 цитокиндер тұқымдасының мүшелері - ИЛ12 және ИЛ23, ТӨФ қатысады.

Аңғал CD4+Th-жасушаларының Th17-лимфоциттеріне

дифференциациялануы ИЛ1 β және ИЛ6 әсерінен және трансформациялаушы өсу факторымен β (ТӨФ- β) әсерінен жүреді, Т-реттеуші жасушалардың ықпалын басатын ең алдымен, ИЛ17, ИЛ12, ИЛ22 цитокиндердің синтезімен бірге жүреді. ИФ α -TWEAK суперсемьясының мүшесі Th17-жасушаларының дифференциациясын және ИЛ17А синтезін индукциялауда ИЛ23 және ИЛ21-мен синергетикалық әсер ететіні көрсетілген.

Көптеген ғылыми зерттеулерде РА және басқа қабыну буын ауруларының иммунопатогенезінде ИЛ17А рөлін көрсетілген. ИЛ17А қабынуға қарсы цитокиндер мен хемокиндердің, ММП1, 2, 9, 13 секрециясына да қатысатыны белгілі.

Th17 ИЛ17А синтезін иммунокомпетентті жасушалар, соның ішінде шарлы жасушалар, нейтрофилдер, дендритті жасушалар, $\gamma\delta$ -Т жасушалары, макрофагтар, табиғи өлтіруші жасушалар жүзеге асырады. Ал ИЛ17А нысанасы ИЛ17Р экспрессиялайтын жасушалар, соның ішінде кератиноциттер, синовиоциттер, фибробласттар және эпителий жасушалары болып табылады.

РА негізгі патогенетикалық механизмдерін шешу терапиялық «нысана» ретінде пайдалануға болатын молекулалық және жасушалық биомаркерлерді анықтауға мүмкіндік берді. ИЛ-6-ның ревматикалық аурулардың патогенезіндегі әсері ИЛ6 рецепторларына гуманизацияланған МАД-ларды – тоцилизумабты (ТЦЗ, Актерма; «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд»), РА және басқа иммундық қабыну ревматикалық ауруларды емдеуде қолдану арқылы ИЛ6 тежеуінің маңыздылығын анықтады, және ИФ α тежегіштерін құруға қарағанда қабыну ауруларының фармакотерапиясының маңызды жетістігі болды.

Төмен молекулалық химиялық синтезделген заттар – дәрілік заттардың жаңа класы, олар (small molecules – кіші молекулалар) адамдардағы ревматикалық және басқа да иммундық қабыну ауруларының патогенезі туралы жаңа мәліметтер алуға мүмкіндік берді. Цитокин белсенділігін реттеуде маңызды рөлді тирозинкиназалар, ең алдымен Janus-пен байланысты киназалар (JAKs) атқарады [12].

Аутоиммунды аурулардың патогенезі осы патологияның даму механизмдері туралы классикалық идеялар шеңберіне сәйкес келмейді, бұл бірінші кезекте жүре пайда болған иммунитеттің белсендірілуімен және патогенді аутоантиденелердің гиперпродукциясымен байланысты [13]. Кезінде аутоқабыну концепциясының негізін қалаушы Илья Мечников сарысулы факторлардың (аутоантиденелер) жоқтығында қабынудың дамуындағы макрофагтардың рөлін көрсетті – иммунитеттің фагоцитарлық теориясы. Бұл процесте негізгі рөлді микроорганизмдердің белгілі бірізділігін (үлгілерін) танитын Toll- және NOD тәрізді рецепторлар, апоптозға (немесе некрозға) ұшыраған жасушалардан бөлінген ядро компоненттері, несеп қышқылының, холестерин және т.б. кристалдары. NOD-тәрізді молекулалар тұқымдасның өкілі NLRP3 (Nucleotide-binding

oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing 3) про-ИЛ 1, про-ИЛ 18 және про-ИЛ 33 сияқты белсенді емес қабынуға қарсы интерлейкиндерді (ИЛ) түрлендіретін каспаза 1 ферментінің белсенді формаларға айналдыруын реттейді. NLRP3 белсендіруімен байланысты ИЛ-1 гиперөндірілуі аутоиммунды және аутоқабыну ауруларын біріктіретін жетекші механизм болып табылады [14]. Туа біткен иммунитеттің теңгерімсіздігі ағза тіндерінің қабынуы мен жойылуының жоғарылауына, моноциттер/макрофагтардың, дендриттік жасушалардың, нейтрофилдердің, табиғи өлтіруші жасушалардың, шарлы жасушалардың, ИЛ1, ИЛ 18, ИЛ 33, ИФН α/β гиперпродукциясының, қабынуға қарсы басқа да цитокиндердер және жергілікті тіндік факторлар (ферменттер, костимуляциялық молекулалар) күшеюіне ықпал етеді..

Осылайша, аутоиммунды ревматикалық аурулардың болжамы мен нәтижесі ерте диагностикаға, аурулардың басталуындағы патогенетикалық терапияға байланысты.

2. Аутоиммунды ауруларды зертханалық диагностикалаудағы заманауи тәсілдер

Клиникалық міндеттерді шешу АИА зертханалық тексерулерді саралап қолданумен байланысты (3-кесте).

Кесте 3. АИА диагностикасының заманауи зертханалық әдістері

Зерттеу міндеті	Қолданылған әдіс иммунохимия
Ерте диагноз қою үшін аутоантиденелер скринингі	нРИФ
Дифференциалды диагностика	Иммуноблот
Терапияның тиімділігін бақылау	ИФА, иммунохимия

Инновациялық молеқярлық-жасушалық технологияларды әзірлеу және оларды клиникалық тәжірибеге енгізу ревматологиядағы жаңа зертханалық биомаркерлердің диагностикалық сезімталдығы мен ерекшелігін айтарлықтай арттырды [15].

2.1. Аутоантиденелер – аутоиммунды ревматикалық ауруларды диагностикалаудың сипатбелгісі

Ревматикалық аурулардың (РА) биомаркерлері әртүрлі биологиялық субстраттарда анықталады:

- қанда,
- синовиальды сұйықтықта
- зәрде,
- синовиальды мембрананың, бүйректің және басқа да зақымдалған тіндердің биоптатында.

Қазіргі кезде иммунохимиялық талдау әдістерін қолдана отырып, жоғары технологиялық автоматтандырылған аналитикалық жүйелер қолданылады:

- (жанама иммунофлуоресценция реакциясы - ПРИФ,
- иммуноферменттік талдау - ИФТ,
- иммуноблотинг - ИБ,
- иммунодот,
- иммунонефелометрия,
- хемилюминесцентті иммундық талдау,
- радиоиммундық талдау - РИТ),

мыналардың негізінде:

- ДНҚ-,
- РНҚ-,
- ақуыз және жасушалық микрочиптер,
- полимеразды тізбекті реакция (ПТР),
- ағынды цитометрия

РА молекулалық және жасушалық биомаркерлерінің заманауи буыны мыналарды қамтиды:

• **патогенетикалық биомаркерлер** – РА-дағы иммунопатологиялық бұзылыстардың сипаты туралы объективті ақпарат алу;

• **диагностикалық биомаркерлер** – РА классификациясы мен диагностикалық критерийлерін көрсету үшін;

• **болжамдық биомаркерлер** – РА ерте, клиникаға дейінгі кезеңде диагностикалау үшін.

РА-дың патогенетикалық маңызды биомаркерлері :

- (Т- және В-лимфоциттер, дендритті жасушалар, макрофагтар),
- қабынуға қарсы цитокиндер және олардың рецепторлары;
- аутоантиденелер, сүйек және шеміршек тінінің метаболикалық өнімдері;
- тамыр эндотелийінің белсендіру көрсеткіштері;
- комплемент жүйесінің құрамдас бөліктері;
- жасушаішілік сигналдық молекулалар;
- простагландиндер,
- протеазалар,
- вазоактивті аминдер,
- бос оттегі радикалдары және т.б. [18, 19, 20, 21].

АИА диагностикалық биомаркерлері

Айналымдағы антиденелер – АИА-дың негізгі серологиялық маркері болып табылады. ЖАРА-на тән белгілері В- жасушаларының патологиялық активтенуі және органға тән емес аутоантиденелердің гиперпродукциясы болып табылады [23].

Аутоантиденелер титрін анықтау – ревматологиядағы иммунологиялық зерттеулердің негізгі үлесі (63,6%) серологиялық

зерттеулермен анықталады. ЖАРА-ның негізгі диагностикалық зертханалық маркерлері:

- антинуклеарлы антиденелер (АНА),
- ревматоидты фактор (РФ),
- цитрулинделген ақуыздарға антиденелер (ЦАА),
- антифосфолипидті антиденелер (АФА),
- антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер (АНЦА).

Біз осы және бірқатар басқа антиденелердің оң нәтижелерін және қабыну маркерлерінің деңгейінің жоғарылауын байқаймыз.

- (ЭҚЖ, С-реактивті ақуыз - СРА),
- комплемент жүйесінің компоненттерінің концентрациясының төмендеуі (СН50, С3, С4),
- гематологиялық бұзылулар (гемолитикалық анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, эозинофилия),
- биохимиялық өзгерістер (креатинфосфокиназа – КФК, альдолаза белсенділігінің жоғарылауы),
- криоглобулинемия және гипериммуноглобулинемия

ЖАРА және васкулит үшін диагностикалық және жіктеу критерийлерінің бірі болып табылады [24,25,26,27].

2.2 Предиктивтік биомаркерлер

Иммунопатологиялық бұзылулар ЖАРА алғашқы клиникалық симптомдары басталғанға дейін орта есеппен 5 жыл бұрын дамиды, бұл өзіндік антигендерге иммунологиялық төзімділіктің жоғалуымен және жүйелі аутоиммунитет пен қабынудың басталуымен байланысты, мысалы, Т-реттеуші жасушаларының функционалдық белсенділігінің төмендеуі. , патогенді аутоантиденелердің түзілуі (АНА, АФЛ, IgM РФ, АЦБ), жедел фазалық ақуыздардың, қабынуға қарсы цитокиндердің және хемокиндер деңгейінің жоғарылауы [30, 31]. Сонымен қатар, ЖҚА клиникаға дейінгі кезеңде бірқатар аутоантиденелер (АНА, АЦЦП, АФЛ) басқаларға карағанда ертерек анықталады.

АНА және АЦБ концентрациясы ЖҚҚ және РА клиникалық сатысында жоғарылайды, бұл кезде иммунологиялық толеранттылық бұзылады және аутоиммундық процесс жеделдетіледі, бұл аутоантиденелермен танылған эпителиоциттердің кеңеюіне байланысты [32, 31].

Сарысу биомаркерлері люпус-нефритінің (а-дс ДНҚ және аС1q концентрациясының жоғарылауы, С3 және С4 деңгейінің төмендеуі) және АНЦА-СВ бүйрек зақымдануының өршуінің болжаушылары болып табылады [33, 34].

РА болжамдық биомаркерлерлері клиникалық тәжірибеде пайдалы. Бұл жедел фазалы көрсеткіштер (ЭҚЖ, СРА, SAA, ПКТ, ферритин, калпротектин, гепцидин, гаптоглобин, фибриноген және т.б. деңгейі) [35,36,37]. СРА синтезі гепатоциттерде қабынуға қарсы цитокиндердің

эсерінен жүреді және ЭҚЖ-ға қарағанда қабынудың тұрақты, валидацияланған, қайталанатын және спецификалық маркері болып табылады.

Кальпротектин белсендірілген нейтрофилдер мен синовия қабықшасы моноциттерімен бөлінетін сарысу ақуызы (S100A8/A9, MRP8/MRP14) екені анықталды. Ол РА белсенділігінің және синовиальды қабынудың ауырлық дәрежесінің перспективалы маркері ретінде, аурудың рентгенографиялық прогрессиясын болжау және негізгі қабынуға қарсы препараттардың тиімділігін бағалау үшін қолданылады.

Гиперферритинемия синдромының маркері және медиаторы (қан сарысуындағы ферритин деңгейінің жоғарылауы >500–1000 нг/мл). Макрофагтардың белсендіру синдромы (MAS), ересектерде Стилл ауруы, апатты АФС және септикалық шок кезінде жоғарылауы байқалады.

ЖҚЖ-мен ауыратын науқастарда патологиялық процестің жоғары белсенділігі комплемент жүйесінің С3 және С4 компоненттерінің концентрациясының төмендеуімен және қанда (С3d, С3а, С4а, С5а, іС3, С4d, Вb, С5b-9) комплемент белсендіру өнімдері деңгейінің жоғарылауымен байқалады [38].

Зерттелген әдебиет деректері және клиникалық зерттеулердің жүргізілген мета-талдауы, РФ және/немесе АЦЦП бойынша серопозитивтілік және емдеу басталғанға дейін қан сарысуындағы осы аутоантиденелердің жоғары деңгейі РА-дағы РТМ терапиясына жақсы жауаптың болжамы болып табылады [39, 40,4].

РА пациенттерінің сарысуларындағы РФ IgM жоғары базальды деңгейіне ТЦЗ-мен емдеу жақсы клиникалық әсерге қол жеткізеді [42]. АЦЦП бойынша жоғары оң нәтиже беретін РА пациенттері АССР-теріс емделушілерге қарағанда АБЦ терапиясына жақсы жауап береді [42, 43].

Ерте РА-да аурудың асқынған кезеңімен салыстырғанда, Тх1- (интерферон γ , ИФН γ) және Тх17 (ИЛ 17) -цитокиндер, хемокиндер (ИП-10, МИФ-1), колония стимуляциялаушы факторлар (ИЛ 7, Г-КСФ)концентрациясының айтарлықтай жоғарылауы анықталды

РА алдын алу, ерте диагностикалау, белсенділікті бағалау, терапияның болжамы мен тиімділігі үшін заманауи молекулалық және жасушалық биомаркерлер қажет, олар да РА патогенетикалық механизмдерін ашуға көмектеседі. Көптеген адамдардың қанында әрқашан аз мөлшерде аутоантиденелер болады, бұл аурудың көрінісі емес.

Төмен аффинді аутоантиденелердің синтезі әдетте В-1 (CD5+) жасушаларының популяциясымен бақыланады. Иммунитеттің елеулі бұзылуы жағдайында ғана деңгей жоғарылайды және диагноз қою үшін жеткілікті болады. Аутоантиденелердің белгілі бір түрін диагностикалық көрсеткіш ретінде пайдалану олардың аутоиммунды ауру кезінде пайда болуымен анықталады.

Тек осы ауруда табылған аутоантиденелер жоғары спецификалық серологиялық маркерлер деп аталады. Антиденелердің жоғары мазмұны олардың жоғары аффинді ұқсастығын көрсетеді, иммундық жауаптың ерекшелігі мен ауырлығын көрсетеді.

Аутоантиденелердің мазмұны аурудың белсенділігімен корреляцияланбайды деп саналады, дегенмен, аурудың ерекше ағымы бұл антиденелер жоқ науқастардағы белгілерден айырмашылығы қан сарысуында антиденелердің белгілі бір жиынтығы бар науқастарда байқалады.

Аутоиммунды ауруларда қабыну ағзаның барлық тіндері мен мүшелеріне әсер етуі мүмкін, бұл аутоиммундық аурулардың спектрін көрсетеді және оларды орган спецификалық және орган-спецификалық емес деп бөледі. 2-кестеде әртүрлі аутоиммунды аурулардың диагностикалық скринингі және растау сынақтары берілген: дәнекер тінінің диффузды ауруы (ДТДА) және антифосфолипидтік синдром (АФС); ревматоидты артрит және буындардың зақымдануы, васкулит және бүйректің аутоиммунды зақымдануы, аутоиммунды бауыр мен асқазан-ішек торабының зақымдануы, аутоиммунды неврологиялық аурулар және эндокринопатиялар.

Қазіргі уақытта қан сарысуындағы IgG4 концентрациясын, IgG4/IgG арақатынасын, тіндердің және айналымдағы IgG4-оң плазмабластардың санын және осы көрсеткіштерді иммунопролиферативті IgG-мен байланысты ауруларды диагностикалаудың зертханалық критерийлері ретінде пайдаланудың орындылығының клиникалық ақпаратының мазмұны зерттелуде[28].

Қан сарысуындағы АНА анықтаудың негізгі скрининг әдісі - субстрат ретінде HEp-2 жасушаларын (НРИФ-HEp-2), EULAR ұсынымдарына сәйкес «алтын стандарт»-ты қолданатын НРИФ (жанама иммунофлуоресценция реакциясы) болып табылады [29].

Аутоантиденелер - аутоиммунды ревматикалық ауруларды диагностикалаудың негізгі сипатбелгілері

Аутоиммунды ревматикалық аурулардың диагностикалық және/немесе жіктелу критерийлеріне енгізілген аутоантиденелер 4-кестеде келтірілген.

Кесте 4. Аутоиммунды ревматикалық аурулардың диагностикалық және/немесе жіктелу сипатбелгілеріне енгізілген аутоантиденелер

Ауру	Аутоантиденелер	диагностикалық және/немесе жіктеу сипатбелгілері
Ревматоидты	Ревматоидты фактор (РФ).	Жіктеу

артрит (РА)	Цитрулинген ақуызға қарсы антиденелер (АЦБ)	сипатбелгілері ACR/EULAR(2010)
Жүйелі қызыл жегі (ЖҚЖ)	Антинуклеарлы антиденелер (АНА) Екі тізбекті(ет)ДНҚ-ға антиденелер(анти – етДНҚ)Анти - Sm Anti - SSA / RoAnti- SSB/La Антифосфолипидті антиденелер (АФЛ): Кардиолипінге (АКЛ) антиденелер <ul style="list-style-type: none"> - β 2 -гликопротеин I –ге (аβ2 -ГП) антиденелер - жегі антикоагулянтты (ЖА) - Вассерманның жалған оң реакциясы Тікелей Кумбс сынағы (гемолитикалық анемия болмаған жағдайда)	SLICC жіктеу критерийлері (2012)
Жүйелік склеродермия (ЖСД)	АНА Топоизомеразаға антиденелер I (Scl -70) (анти - Scl -70); CENP-A , CENP-B , CENP-C қарсы цетромериялық антиденелер (АСА) РНҚ полимераза III антиденелер (анти-РНҚ полимераза III)	Жіктеу сипатбелгілері ACR/EULAR(2013)
Шегрен синдромы (ШС)	Анти-SSA/RoAnti-SSB/La РФ АНА	Жіктеу сипатбелгілері ACR(2012)
Дәнекер тіннің аралас ауруы (ДТАА)	Анти -U1RNP	Диагностикалық сипатбелгілер (1996)
Дәнекер тіннің дифференциацияланбаған ауруы	АНА	Алдын ала жіктеу сипатбелгілері (1997 ж.)
Антифосфолипидті синдром (АПС)	ВААКЛа β 2-ГПІ	Жіктеу сипатбелгілері (консенсус; 2006)

Антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелермен (АНЦА-СВ) байланысты жүйелі васкулит	АНЦА Протеиназаға қарсы 3 антиденелер (анти-PR3) Миелопероксидазаға қарсы антиденелер (анти-МПО)	Жіктеу критерийлері (консенсус; 2007)
---	--	---------------------------------------

РА ерте диагностикалаудың иммунологиялық және молекулалық биологиялық әдістерінің жиынтығы 4-кестеде көрсетілген.

№5 кесте. РА ерте диагностикалау үшін иммунологиялық және молекулалық биологиялық әдістер кешені

№	Зерттеу	Өткізу әдісі
1	аутоантиденелерді анықтау (АЦБ, цитрулинделген виментинге антиденелер - АЦБ, IgM және IgA РФ)	иммундық ферментті тәсіл (ИФТ);
2	қабынудың жедел фазасының ақуыздарын анықтау (СРБ және т.б.)	сезімталдығы жоғары иммунонефелометриялық әдіс
3	гендердің олиготипі (HLA-DRB1 және оның аллельдері, ортақ эпиген деп аталатын - SE)	полимеразды тізбекті реакцияны (ПТР) қолдану;
4	адамның перифериялық қанының және синовиальды сұйықтықтың моноклеарлы жасушаларында цитокиндердің хабаршы РНҚ (хРНҚ) экспрессиясын бағалау	нақты уақыттағы ПТР арқылы
5	биологиялық сұйықтықтардағы цитокиндердің концентрациясын анықтау	ИФМ және мультиплекстік талдауды (хМАР) пайдалану

36 биомаркердің ішінде ерте РА-ның ең «күшті» болжаушылары анықталды, атап айтқанда:

- ИЛ-6 концентрациясының жоғарылауы,
- СРА,
- гранулоцитарлы-макрофагты колонияны ынталандырушы фактор (ГМКСФ),
- интерферон γ (ИФН γ),
- ИФН γ -индукцияланатын ақуыз,
- АЦБВ - цитрулинделген виментин ақуызына антиденелер

№6 кесте. РА патогенетикалық механизмдерін көрсететін биомаркерлер

1	қабынуға қарсы цитокиндер/рецепторлар (ИЛ6, ФНО α I типті рецепторлар),
2	өсу факторлары (эпидермальды өсу факторы, тамырлы эндотелий өсу факторы А),
3	ММП1, ММП3 - матрицалық металлопротеиназалар
4	цитоскелеттік ақуыз (YKL1),
5	тамырлы адгезия молекуласы 1
6	жедел фазалық ақуыздар (CРА және SAA),
7	гормондар (лептин және резистин).

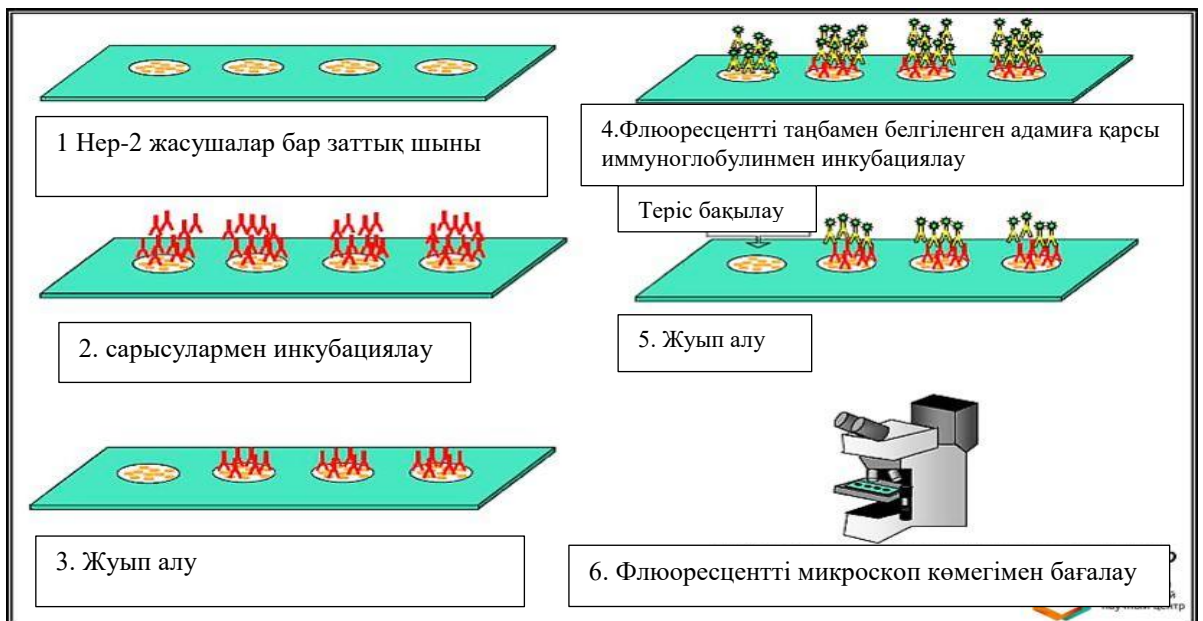
2.3 «ҰҒМО» АҚ аутоиммунды диагностика орталығында әртүрлі аутоиммунды ауруларға диагностикалық скрининг және растау сынақтары

Зертханалық медицинадағы заманауи жетістіктерді ескере отырып, қазіргі уақытта Ұлттық ғылыми медициналық орталықтың (ҰҒМО, Нұр-Сұлтан қ.) базасында АИА-дың патогенетикалық механизмдері, жоғары технологиялық автоматтандырылған жүйелерді пайдалана отырып, аутоиммунды ауруларды диагностикалаудың иммунологиялық және молекулалық биологиялық әдістері енгізілді.

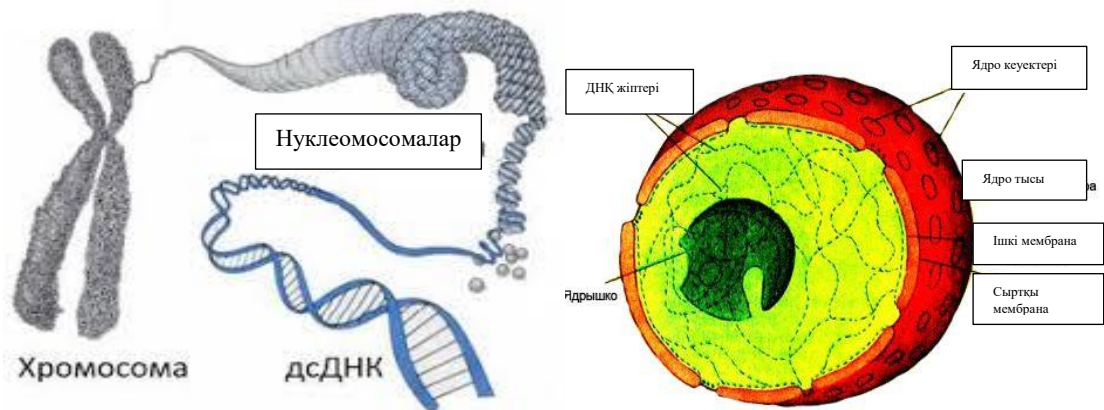
Нуклеопротеиндерге және рибонуклеин қышқылдарына қарсы антиденелердің 200-ге жуық түрі бар, олар антинуклеарлы фактор (АНФ) деп аталады. Антинуклеарлы факторды (АНФ) зерттеу нуклеин қышқылдарына (дсДНК, осДНК, РНК), жасуша ядросының еритін компоненттеріне, рибонуклеопротеидтерге, сондай-ақ көптеген конформациялық және ерімейтін антигендерге аутоантиденелерді анықтауға мүмкіндік беретін антинуклеарлы антиденелерді анықтаудың негізгі әдісі болып табылады. .

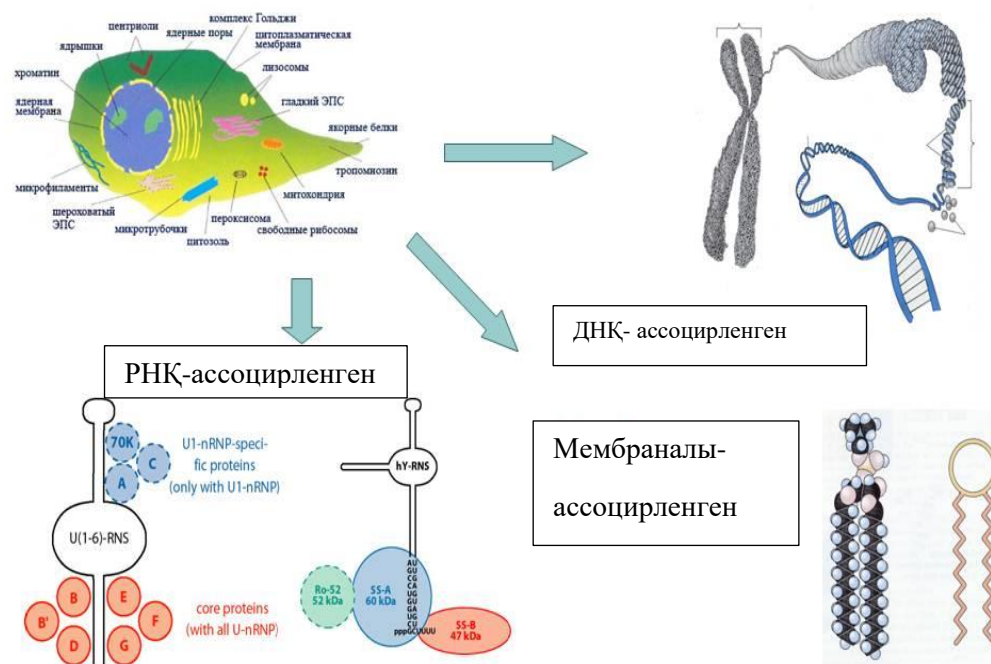
Жанама флюоресценция арқылы АНФ анықтау антинуклеарлы антиденелерді (АНА) анықтау және аутоиммунды ауруларды диагностикалау үшін «алтын стандарт» болып табылады.

Әдетте, АНА денеде болмайды. Аутоиммунды патологияда иммундық жүйе өз жасушаларына және олардың компоненттеріне арнайы иммуноглобулиндер шығара бастайды.



3-сурет Жанама иммунофлюоресценция реакциясының схемасы





4-сурет Антинуклеарлы антиденелердің негізгі антигендері

Антинуклеарлы фактордың жарқырау түрлерінің қазіргі заманғы ІСАР 2014 номенклатурасы

Халықаралық жарқырау түрлерінің келісім тобы 2014 жылы Бразилияның Сан-Паоло қаласында аутоиммунитет және аутоантиденелер (IWAA) бойынша халықаралық семинар шеңберінде құрылды.

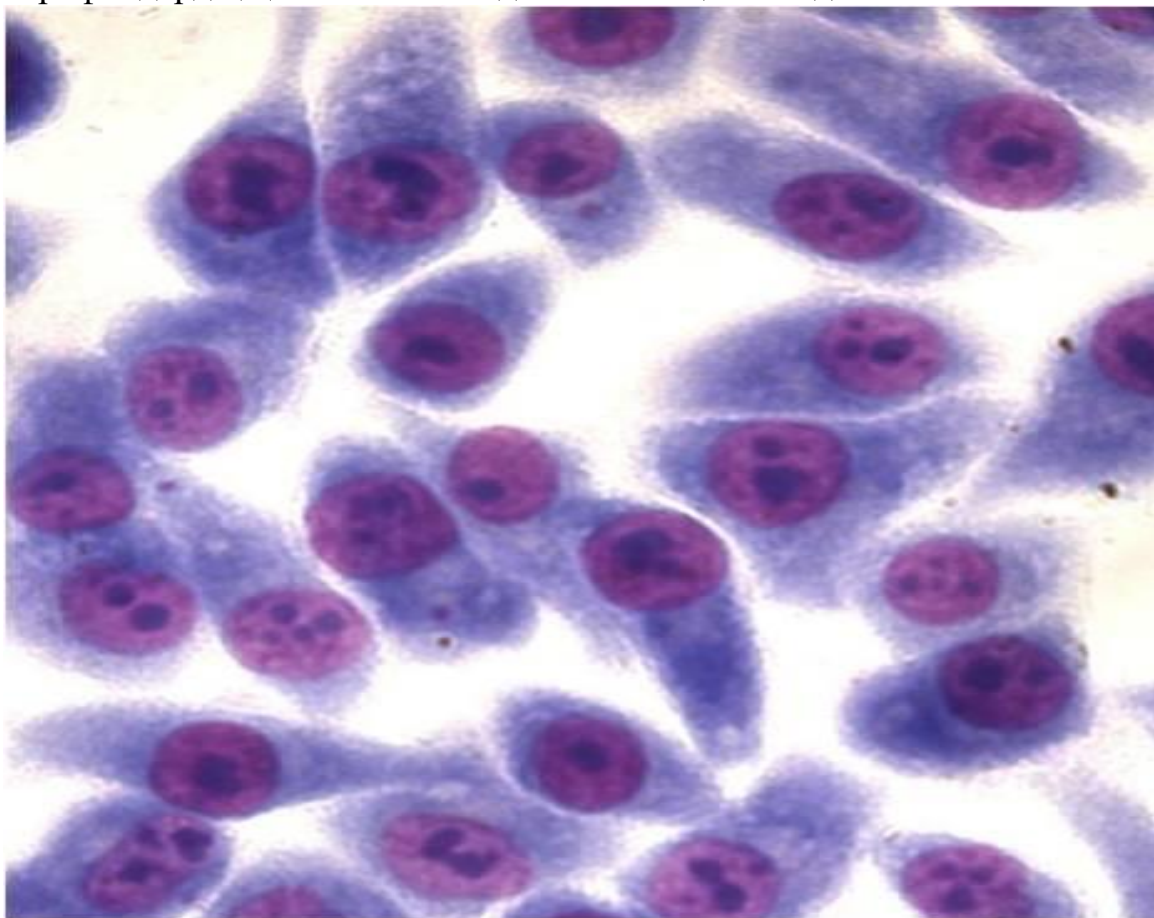
Бұл жұмыстың нәтижесі АНФ жарқырау түрлерінің жалпылама номенклатурасы мен сипаттамасын, микрофотосуреттердің деректер базасын, сондай-ақ жарқырау түрлерін бағалауда құзыреттілік деңгейлеріне бөлінген классификацияны қалыптастыру болды.

ІСАР Келісу тобы жұмысының нәтижелерін танымал ету үшін Интернетте <https://www.anapatterns.org> веб-сайты құрылды, онда бүгінгі күні 30 түрі бар жарқырау түрлерінің толық сипаттамасы бар номенклатура ұсынылды, соның ішінде теріс (#AC-0).

НЕР-2 жасушаларында антинуклеарлы факторды (АНФ) анықтау

НЕР-2 жасушалық желісі НИФ үшін ең жақсы объект болып танылды, ол пациенттің сарысуының айтарлықтай сұйылтуында да жарқын флуоресценцияның арқасында сынақтың сезімталдығын айтарлықтай жақсартады, ал үлкен, эухроматинге бай ядро жарқырау түрін дәл сипаттауға мүмкіндік береді.

Нәтиже люминесцентті микроскоптың көмегімен бағаланады. Антинуклеарлы фактор (АНФ) анықталғанда жасуша ядролары боялады, антинеитрофилді антиденелер анықталғанда жарқырау нейтрофилдердің цитоплазмасында локализацияланады.



5-сурет Гематологиялық бояумен боялған HEp-2 жасуша сызығының жасушалары.

7-кесте. нРИФ және ИФА салыстырмалы сипаттамалары

Әдіс	нРИФ	ИФА
Анықталған параметр	Аффиндік- тәуелді	концентрацияға тәуелді
IgG мазмұны	Тәуелді емес	байланысты
Нысаналар саны	Көптеген антигендер	Бір антиген
Антигеннің денатурациясы	сирек	жиі
Бөгеткіш затпен реакциялар	Сирек	Жиі
Еритін антиген	Қолданылмайды	Пайдаланылады
Автоматтандыру	Нашар	Жақсы

Кесте 8. «ҰҒМО» АҚ аутоиммунды диагностика орталығында жүргізілген зерттеулер тізімі.

Дәнекер тіннің диффузды аурулары (ДТДА) және антифосфолипидті синдром (АФС)	
1	HEp-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлы фактор (АНФ)
2	<i>S. luciliae</i> жасушаларында дсДНК-ға жоғары аффинді антиденелерді анықтау
3	Дәнекер тін ауруларының скринингі АНФ және ANA-скрин: дсДНА, Sm, рибосомалар, гистондар, RNP, SS-A 60 kDa, SS-A 52 kDa, SS-B, Scl-70, CENP-B және Jo-1
4	Антифосфолипидті синдромның егжей-тегжейлі диагностикасы: АНФ, антифосфолипидті антиденелер бөлек IgG және IgM (10 антиген - кардиолипин, фосфатидиловая кислота, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, аннексин V, β 2-GP-1 және протромбин)
5	ЖҚЖ скринингі: дсДНК, АНФ және IgG және IgM антифосфолипидті антиденелер (10 антигендер: кардиолипин, фосфатидиловая кислота, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, аннексин V, β 2-GP-1 және протромбин)
Ревматоидты артрит және буындардың зақымдануы	
6	Ревматоидты артритке скрининг (антиССР және РФ)
7	Ревматоидты артриттің кеңейтілген серологиясы (АНФ, анти-ССР/АЦЦП және РФ)
8	Құрамында циклдік цитрулин бар пептидке антиденелер (анти-ССР/АЦЦП)
9	IgM ревматоидты факторды (РФ) анықтау
Васкулит және аутоиммунды бүйрек ауруы	
10	Тез үдемелі гломерулонефрит пен васкулиттің дифференциалды диагностикасы: шумақтық базальды мембранаға (ШБМ) антиденелер, анти-PP3, анти-MPO.
11	Миелопероксидазаға антиденелер (анти-MPO)
12	Антипротеиназа-3-ке антиденелер (анти-PR-3)

1 3	Бүйректің аутоиммунды зақымдануының диагностикасы: АНФ, БМК және анти-ПР3, анти-МРО
Бауыр мен асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы	
1 4	Асқазан-ішек торабының аутоиммунды ауруларына скрининг: АНФ және антинуклеарлы, антимиохондриялы, тегіс бұлшықетке, антипариетальды антиденелерді анықтау (ANA/AMA/ASMA/APCA) жанама иммунофлуоресценция әдісі
1 5	Бауырдың аутоиммунды ауруларының скринингі: АНФ, М2, gp210, sp100, LKM1, LC1, SLA және F-актинге IgG антиденелерін анықтау
Неврологиялық аурулар	
1 6	Полиневритке кешенді тексеру (АНФ, ANA-скрин: дсДНК, нуклеосомалар, Sm, PO, гистондар, U1-sn RNP, SS-A 60 kDa, SS-A 52 kDa, SS-B, Scl-70, CENP-B и Jo-1; ганглиозидтерге антиденелер: анти-GM 1, GM 2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b класы IgG)
1 7	Полинейропатияларды диагностикалауға арналған тест: IgG/IgM класының ганглиозидтеріне антиденелер (анти-GM 1, GM 2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b)
0 н с е г і з	Миастенияны анықтауға арналған тест. Ацетилхолин рецепторларына қарсы антиденелер AchR (AchR)
Аутоиммунды эндокринопатиялар	
1 9	1 типті қант диабетінің диагностикасы. Арал жасушаларының антиденелерін (ICA) скринингі

2.4 Дәнекер тінінің диффузды аурулары (ДТДА) және антифосфолипидті синдром (АФС)

1) HEp-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (ANF)

Зерттеу туралы жалпы мәліметтер

Иммундық жауап нуклеопротеидті антигендерге қарсы бағытталған, яғни. нуклеин қышқылдары мен белоктардың кешендері, ол жүйелі қызыл жегіде (ЖҚК) және басқа жүйелі ревматикалық ауруларда байқалады. Бұл

эндогендік нуклеопротеиндік аутоантигендер эпителий жасушаларының апоптозы кезінде түзілуі мүмкін, зақымдалған немесе ақаулы жасушаны жоюға және жоюға бағытталған. Ультракүлгін сәулеленудің, вирустық инфекциялардың немесе препараттардың әсерінен апоптоз процестерінің жеделдеуі, апоптоз өнімдерінің жойылуының бұзылуымен немесе кешіктірілуімен бір мезгілде ЖКҚ-да аутоиммундық реакцияларды тудырады. Нуклеопротеидті антигендер апоптозды денелерде конденсацияланады, олар аутоантиденелердің нысанасына айналады.

АНФ анықтау кезінде адамның Нер-2 көмей аденокарциномасы эпителий жасушалары қолданылады. Нер-2 жасушалары үлкен ядроға ие және шыныда бір қабатта өседі, зертханалық зерттеулер үшін өте қолайлы субстрат. АНА бар науқастың сарысуын стақанға қосқанда Ag+At кешенінің флюоресценциясы (жарқырауы) анықталады, оны құрылғы тіркейді. Антинуклеарлы антиденелер адамның үздіксіз эпителий жасушаларының (Нер-2) жасушаішілік антигендерімен байланысуы арқылы анықталады. Нер-2 жасушаларының ядросы мен цитоплазмасында адам жасушасына тән барлық антигендер бар, бұл бір сынақта барлық негізгі антинуклеарлы антиденелерді анықтауға мүмкіндік береді.

Нер2 жасуша сызығындағы жанама иммунофлюоресценция әдісін жетекші сарапшылар, соның ішінде еуропалық (EASIGroup 2010) және американдық сарапшылар топтары (ACRANATaskforce 2008) антинуклеарлы антиденелерді анықтаудың алтын стандарты ретінде ұсынады.

Оң АНФ нәтижесі дәнекер тіннің диффузды аурулары бар науқастардың 90%-дан астамында байқалады, мысалы, ЖКЖ және осы аурудың тері формалары, склеродермия және оның түрлері, дәнекер тіннің аралас ауруы, Шегрен синдромы.

АНФ анықтау жасөспірімдік ревматоидты артрит және аутоиммунды бауыр ауруларын диагностикалауда үлкен маңызға ие.

Аутоантиденелер көптеген басқа аутоиммунды (тиреоидит, қант диабеті), инфекциялық (вирустық гепатит), қабыну және онкологиялық ауруларда да анықталады.

АНФ клиникалық сау адамдарда 1-3%-ға дейін кездеседі және 65 жастан асқан адамдарда аздап жоғарылайды.

Аутоиммунды аурулардың даму қаупі АНФ титрлері жоғары адамдарда байқалады

№9 кесте. АНФ тестілеріне көрсеткіштер

1	Жүйелі қызыл жегі
2	Жеделдеу тері жегісі және тері жегісінің басқа түрлері
3	Дәнекер тіннің аралас ауруы
4	Шегрен синдромы және онымен байланысты аурулар
5	Диффузды және локализацияланған склеродермия, CREST синдромы

6	Қабыну миопатиялары (полимиозит және дерматомиозит)
7	Жасөспірімдік созылмалы артрит
8	аутоиммунды гепатит
9	Бастапқы билиарлы цирроз және склерозды холангит
10	Полиневропатия және миелит

Аутоиммундық маркерлерді диагностикалық бағалаудың ең маңызды сипатбелгілері антидене титрін және антидененің жарқырау түрін анықтау болып табылады.

Антидене титрі **1:80 жоғары** диагностикалық болып табылады

Ревматикалық аурулардың өршуі кезінде титр **1:640-тан асады**, ал ремиссия кезеңінде **1:160-1:320 дейін төмендейді**. Ал антиденелер неғұрлым көп болса, титр соғұрлым жоғары болады.

Жарқырау түрі бойынша антинуклеарлы антиденелердің нысаналары анықталады, бұл үлкен клиникалық мәнге ие және науқасты одан әрі тексеру тактикасын анықтайды.

Жарқыраудың негізгі түрлері: **гомогенді (немесе диффузиялық), перифериялық, түйіршікті немесе теңбіл (кіші/үлкен), центромерлі, ядрошықты (немесе нуклеолярлы), ұршық тәрізді аппарат және ядролық бояудың цитоплазмалық түрлері**. Жарқыраудың әрбір түрінің бір нұсқаны екіншісінен ажыратуға мүмкіндік беретін тән ерекшеліктері бар.

Жарқыраудың әртүрлі түрлерін анықтау антиденелердің әртүрлі түрлерінің болуын көрсетеді.

10-кесте. Антиденелер жарқырауының түрлері

Жарқырау түрі	Ол неге тән?)	антигендер
Гомогенді (диффузды)	ЖҚЖ кезінде (титрлер жоғары) және төмен титрлер: ДЖ, ЖҚЖ, созылмалы белсенді гепатит, РА митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы - айқын жарқырау	ДНҚ . гистондар
2) Перифериялық	ЖҚЖ кезінде (жоғары титрлер) ядродағы хроматиннің шеткі таралуына байланысты, ДНҚ-ға антиденелермен байланысты және ЖҚЖ-ге тән. Жарқыраудың перифериялық түрін бауырдың аутоиммунды ауруларына тән ядролық мембрананың бояуынан ажырату керек .	ДНҚ . гистондар

	митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы - айқын жарқырау	
3) Түйіршікті/теңбіл/кейбір дереккөздерде торланған	<p>Бояудың түйіршікті түрі өте кең таралған және ең аз спецификалық, көптеген аутоиммунды ауруларға тән. Аутоантигендер ядроғағы нуклеопротеидті комплекстер: Sm (ЖҚЖ), n RNP (MCTD) - дәрекі теңбіл жарқырау, митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы теріс. ЖҚЖ, Шегрен синдромында кездеседі.</p> <p>SS-A, SS-B – біркелкі таралудағы теңбіл жарқырау, митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы теріс. Бастапқы Шегрен синдромында өте жиі кездеседі, ЖҚЖ-де сирек кездеседі, SS-A – неонатальды қызыл жегі мен туа біткен жүрек блокадасында өте жиі кездеседі.</p> <p>Scl -70 – ұсақ теңбіл жарқырау, митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы оң. ПСС маркері.</p> <p>PCNA - ұсақ-/үлкен теңбіл жарқырау, митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы оң немесе теріс. Ол ЖҚЖ-де аз ғана пайызда кездеседі.</p> <p>Үлкен түйіршікті жарқырау түрі бар АНФ өте жоғары титрлері дәнекер тіннің аралас ауруларына тән.</p>	<p>Sm, nRNP, SS-A, SS-B -Scl-70, PCNA</p>
4) Центромерлі	митоздық жасушалардың хромосомалық аймағы теріс. Склеродермияның – CREST синдромы немесе Тибьерж-Вейсенбах синдромында, сирек	Хромосом а белоктарының центромерас

	диффузды склеродерия және Рейно синдромында.	ы, NSP - 1(SP 100)
5) Ядролық / Ядролық	Жоғары титрлер ПСС, полимиозит/дерматомиозит, төмен титрлер Рейно синдромында, бастапқы Шегрен синдромында анықталады.	РНҚ полимераза-1, NOR, U₃ RNP, PMScl, фибрилларин
6) Ұршық тәрізді аппарат	Митоздық жасушалардағы centrosомаларды бір-бірімен байланыстыратын жіңішке жіптер желісі. Жарқыраудың сирек түрі бірқатар аутоиммунды және басқа ауруларға: РА, ЖҚЖ, РВС, білезік канал синдромына тән	Митоздық жасушалардағы ұршық тәрізді жіптер
7) Цитоплазмалық	Цитоплазмада түйіршікті немесе жіп тәрізді жарқырау. Рибосомалық антиденелер RNP - кейбір ЖҚЖ жағдайларына тән, растау ұсынылады - тіндердің басқа бөліктерінде сынақ. Jo - 1 (PL - 7, PL -12) - дерматомиозит/полимиозит Митохондрия - аутоиммунды бауыр ауруларының маркері, бастапқы билиарлы цирроз Цитоскелет (актин, виметин, тубулин) – әртүрлі АИА, көбінесе аутоиммунды гепатит және жұқпалы аурулар кезінде.	Рибосомалық антиденелер RNP, Jo - 1 (PL - 7, PL -12), митохондрия, цитоскелет (актин, виметин, тубулин)

Жарқырау түрлері

ЖАРҚЫРАУДЫҢ ЯДРОЛЫҚ ТҮРЛЕРІ

Ядролық жарқыраудың ірі түйіршікті түрі (AC - 5) U 1/ RNP, Sm қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын көрсетеді. Дәнекер тіннің аралас ауруларына, ЖҚЖ, жүйелі склеродермияға (ЖСД) тән.

Ядролық жарқыраудың біртекті түрі (АС - 1) нуклеосомаларға, қос тізбекті ДНҚ мен гистондарға қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын көрсетеді. ЖҚЖ, дәрілік қызыл жегі, жүйелі склеродермия, созылмалы белсенді гепатитке тән.



6-сурет. АНФ гомогенді жарқырау түрі

**Иммуноблот АНА - етДНҚ Sm-антигеніне антиденелер
Нуклеосомаларға антиденелер
Кардиолипінге қарсы антиденелер**

Хроматиннің негізгі құрылымдық бірліктері нуклеосомалар – ДНҚ және гистондар кешендері болып табылады. Сонымен, жарқыраудың біртекті түрі нуклеосомаларға, қос тізбекті ДНҚ-ға және гистондарға қарсы антиденелердің болуын болжайды.

Әдетте, жарқыраудың біртекті түрі бар АНФ жоғары титрінің анықталуы жүйелі қызыл жегі диагнозын көрсетеді .

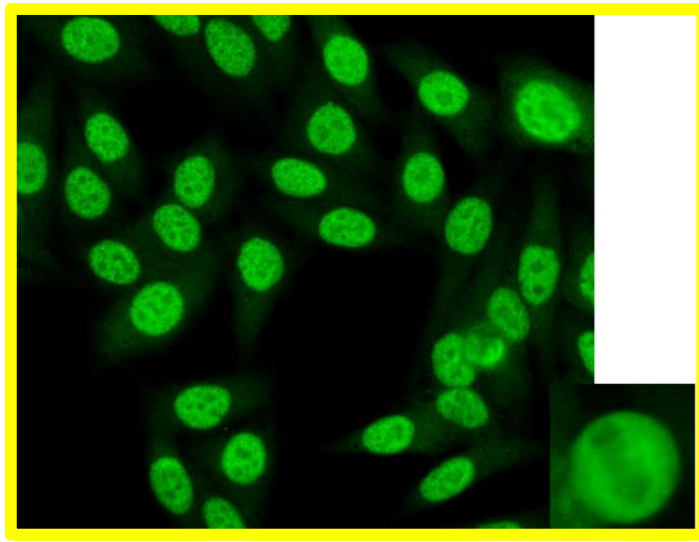
№11 кесте. АНФ біртекті жарқырау түрі

Аурулар	Негізгі антигендер	Антигендер кездеседі
ЖҚЖ	етДНҚ50 %,	RNP/Sm 10%
Дәрілік жегі/вакулиттер	Гистондар 30 %	
Аутоиммунды гепатит	Нуклеосомалар 60%	SSA 60 20%
Склеродермия		SSA 52 (лигаза
Жасөспірімдік идиопатиялық артрит		акуызы) 25%

Ядроның шағын түйіршікті/гомогенді жарқырау түрі (жартылай оң ядрошық) Scl-70-ге қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын

көрсетеді. Терінің және ішкі ағзалардың диффузды зақымдалуымен жүйелі склеродермияға (ЖСҚ), жүйелі склерозға тән.

Жарқыраудың ұсақ түйіршікті түрі (AC - 4) SS - A (Ro), SS - B (La) қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын көрсетеді. Шегрен синдромы, ЖҚЖ, дерматомиозит, ревматоидты артрит, жүйелі склеродермия (ЖСД), жеделдеу тері қызыл жегісіне тән.



7-сурет Түйіршікті жарқырау түрі

Түйіршікті түр ең көп таралған және сонымен бірге ең спецификалық емес. Кейде мұндай жарқырау түрін отандық әдебиетте «теңбіл» немесе «торлы» деп те атайды.

АНФ ядроның ірі түйіршік жарқырау түрінің өте жоғары титрлерін (1:2560-1:10000) анықтау әдетте дәнекер тінінің аралас ауруының диагнозын көрсетеді және осы аурудың негізгі серологиялық маркері болып табылатын RNP антигенін анықтау үшін қосымша тексеруді қажет етеді.

№12 кесте. Түйіршікті жарқырау түрі

Аурулар	Негізгі антигендер
ЖҚЖ, тері ҚЖ	RNP 60% Sm 30% SSA-60 20% SSA-52 40% SSB 20%
ДТАА	
Шегрен с.	
РА	
Жүйелі склеродермия	
Дерматомиозит	
Полимиозит	

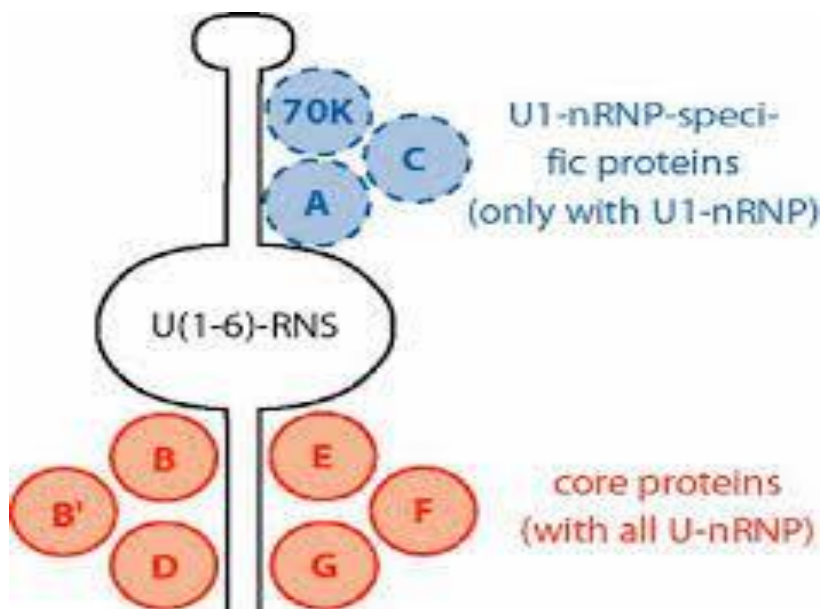
Рибонуклеопротеинтерге (RNP-Sm кешені)

антиденелер

Ірі ядролық түйіршіктер – ядро жарқырауының ірі түйіршікті түрі

Қабықтағы RNP (U1-RNP) антигендерін және өзегіндегі Sm антигенін құрайтын нуклеин қышқылы (РНҚ) мен ақуыздар кешенінен тұрады. Sm - негізгі ЖҚЖ маркері оқшауланған түрде кездеседі U1-RNP - дәнекер тіннің аралас ауруларының негізгі серологиялық маркері - Sm-мен бірге кездеседі

Рибонуклеопротеидтерге антиденелер : SSA/SSB кешені



Жарқыраудың ұсақ түйіршікті түрі ең жиі кездеседі
Антигендер ериді - HEp2 жасушаларынан жоғалады
3 антигендер:

zSSA 52 кДа—Ro 52

zSSA 60 кДа—Ro 60

zSSB - La

SSA 52 - ең көп таралған АНА, спецификалық емес, көптеген аутоиммунды аурулардың маркері

SSA 60 - оқшауланған - ЖҚЖ, SSB -мен бірге - Шегрен синдромы

№13 кесте. Басқа рибонуклеопротеидтер

Рибонуклеопротеиндер	Аурулар
Sc1 -70 — топоизомераза-1 анти- склеродермиялық антидене фрагменті	диффузды склеродермия маркері
CENT A , B , C - центромерлер	CREST синдромы
PCNA - циклин p32 протеині - пролиферативтік	ЖҚЖ маркері

жасушалық ядролық антиген (ПЦНА) ақуызы.	
RiboP - рибосома ақуызы	Нейролюпус
Ку протеині – ядролық матрицалық ақуыздар	ЖҚЖ
Ядролық ақуыздар - РМ (полимиозит) - Scl , фибрилярин, NOR	Склеродермия
Jo -1 -тРНҚ синтетаза (гистидин-тРНҚ синтетазасына антиденелер)	Полимиозит
Mi 2 -240 кДа негізгі ақуыз	Дерматомиозит

Гистондар мен нуклеосомаларға антиденелер

Нуклеосома өзегі - H 1, H 2 A / B , H 3, H 4 - негізгі нысандары H1 және H 2B

Гистондар мен нуклеосомаларға антиденелер көбінесе дәрілік қызыл жегінде, склеродермияда, аутоиммунды гепатитте кездеседі.

Дәрілік қызыл жегіде олар емдеу кезінде пайда болады және жойылғаннан кейін алты ай ішінде жоғалады

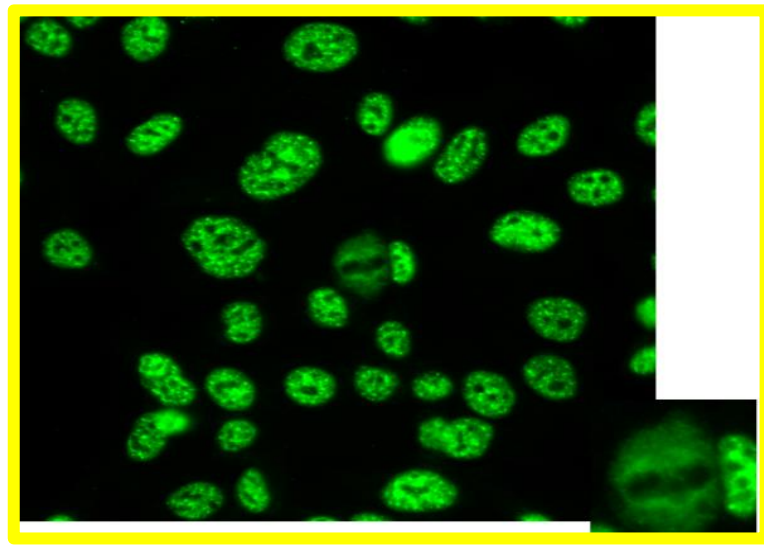
Нуклеосомалар ЖҚЖ негізгі иммунологиялық нысанасы болып табылады

Нуклеосомаға қарсы антиденелер жоғары спецификалық, ЖҚЖ бар науқастардың 50-60%-да байқалады, ЖҚЖ диагностикасында етДНК антиденелерімен бірге қолданылуы мүмкін.

№14 кесте. Жарқыраудың ядролық түрлері

жарқырау түрі	Антиденелер нысаналары(мысалдар)	Аурулар
Гомогенді	Хроматин (дсДНК, гистондар)	ЖҚЖ, склеродермия
Түйіршікті (кіші; үлкен-)	Нуклеопротеиндер (RNP, Sm, SS-A, SS-B)	ЖҚЖ, дәнекер тіннің аралас ауруы, дискоидты және жеделдеу тері қызыл жегі, ревматоидты артрит, жасөспірімдік ревматоидты артрит, Шегрен синдромы

ядролық	Ядролық антигендер (фибрилярин)	Диффузды склеродермия
Центромерлі	Хромосомадағы центромера (CENT-B)	Склеродермия
Цитоплазмалық	Цитоплазмалық антигендер (тРНК синтетазалары, рибосомалар, органеллалар)	Бауырдың аутоиммунды ауруы, жүйелі қызыл жегі, полимиозит
Цитоплазмалық (митохондриялық)	Митохондриялық антигендер (пируват декарбоксилаза кешені антигендер)	Бастапқы билиарлы цирроз
Ядродағы нүктелер	Нуклеопротеиндер	аутоиммунды бауыр аурулар



8-сурет Түйіршікті ядролық жарқырау (үлкен теңбіл)

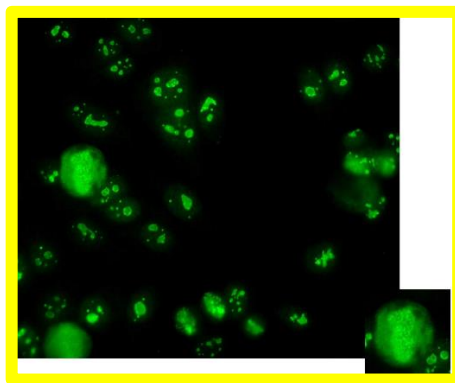
№15 кесте. Ядролық жарқырау түрі түйіршікті (үлкен және кішкентай теңбіл)

Ядролық жарқырау түрі түйіршікті		Негізгі антигендер	Антигендер кездеседі
Аурулар (үлкен теңбіл жарқырау)	Аурулар (ұсақ теңбіл жарқырау)		
Жүйелі қызыл жегі	Жүйелі қызыл жегі	етДНҚ 50 %, Гистондар 30 %	RNP/Sm 10% SSA 60% 20%
Аралас дәнекер тінінің ауруы	Шегрен синдромы		
Рейно синдромы	Аралас дәнекер тінінің ауруы		

Жүйелі склеродермия	Қабыну миопатиялары	Нуклеосомалар 60%	SSA 52 (лигаза ақуызы) 25 %
Шегрен синдромы			
Дәнекер тінінің дифференциацияланбаған ауруы			

Ядроның ядролық гомогенді жарқырау түрі (АС-8) РМ - Scl қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын көрсетеді. Ол жүйелі склеродермияға (ЖСД), дерматомиозитке, жеделдеу тері қызыл жегісіне тән.

Ядролық жақпартасты жарқырау түрі (АС-9) U3-snoRNP/фибрилларинге қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын көрсетеді. Жүйелік склеродермияға (ЖҚЖ) тән.

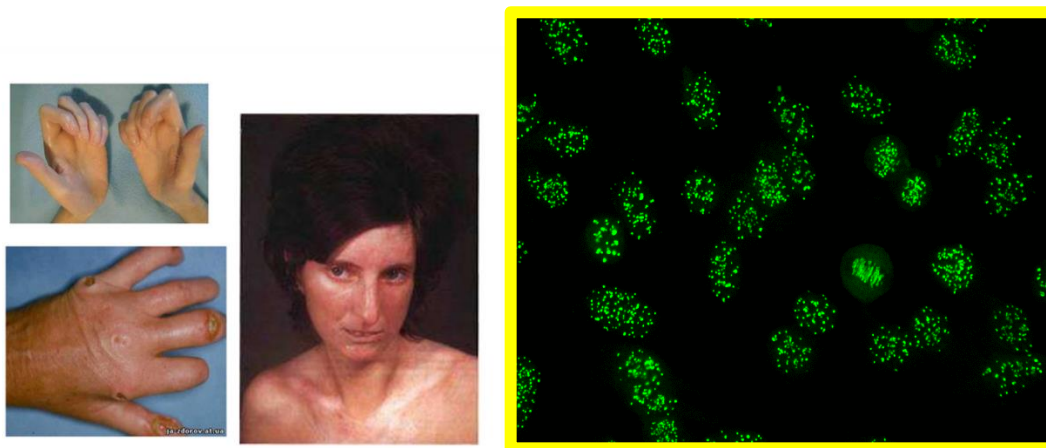


9-сурет Жарқыраудың ядролық түрі

№16 кесте. Жарқыраудың ядролық түрі

Жарқыраудың ядролық түрі		
Аурулар	Негізгі антигендер	Басқалар
Диффузды склеродермия	Sc170 4/10 PM-Scl 1/10	SSA52 -3/10
Дерматомиозит		

Ядроның центромерлі жарқырау түрі (АС - 3) (Нүктелер >30) СЕНР - А , В қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді . Жүйелік склеродермияға (ЖСД), Бастапқы билиарлы циррозға (ПБК), Шегрен синдромына тән.



Сурет.10 Жарқыраудың центромерлік түрі

№17 кесте. Центромерлі жарқырау түрі

Центромерлі жарқырау түрі		
Аурулар	Негізгі антигендер	Басқа
диффузды склеродерма	Цент В 95 % Sc170 20%	RM-Sc1 1/12 SSA 52 3/12
CREST синдромы		

Ядролық жарқыраудың көп түрі (ядродағы нүктелер, AC -6 Dots 6-20) Sp-100-ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді. Бастапқы билиарлы циррозға (ББЦ), дәнекер тінінің диффузды ауруларына (ДТДА), дерматомиозитке тән.

Ядролық мембрананың жұқа сызықтық жарқыраумен (AC -11) ядролық жарқыраудың гомогенді түрі Lamin-ге (А, В, С ламиндері немесе ламинмен байланысты ақуыздар) қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді. Бұл ЖҚЖ, Шегрен синдромы, серонегативті артритке тән .

Ядролық жарқыраудың түйіршікті түрі, S-фазасы - оң (AC -13) PCNA-ға қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді (Көбейтетін жасушалық ядролық антиген антиденелері). Бұл ЖҚЖ, басқа жағдайларға тән .

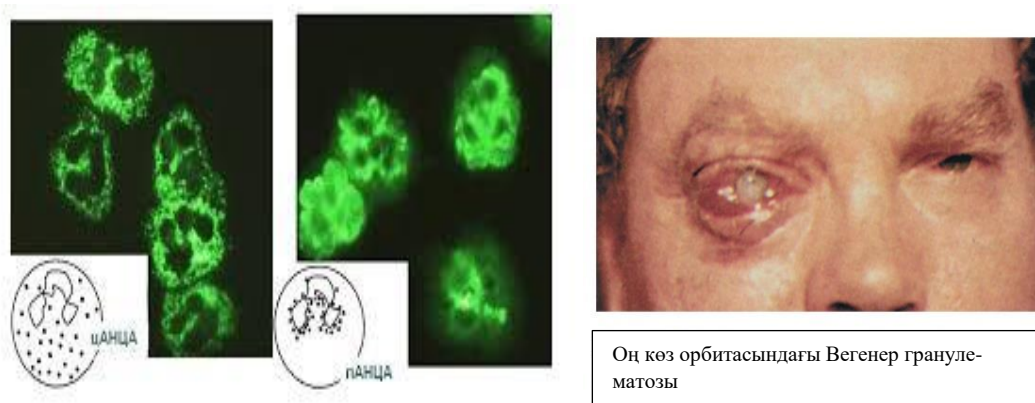
Ядролық жарқыраудың плеоморфты ұсақ түйіршікті түрі, G-2 фазалық оң (AC-14) CENP-F-ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді. Қатерлі ісік және басқа жағдайларда жиі кездеседі.

Ядролық жарқыраудың ұсақ түйіршікті түрі (AC-26, chromatinnegative, spindie (митотикалық ұршық) оң) NUMA 1-ге (жасушаның митоздық аппаратына антиденелер) қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді. Бұл ЖҚЖ, жүйелі склеродермия (ЖСД), Шегрен синдромы, дәнекер тінінің аралас аурулары, ревматоидты артрит, бастапқы билиарлы циррозға (ББЦ) тән.

Жарқыраудың цитоплазмалық түрлері

Цитоплазмалық ұсақ түйіршікті, цитоплазманың диффузды бояуы, үлкен нүктелердің қабаттасуы (АС-20) Jo-1-ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді. «Антисинтеза синдромы», полимиозит, дерматомиозит, жергілікті ЖСД, идиопатиялық плевралық жалқаяққа тән.

Бір жағында полярлы цитоплазмалық бояу, цитоплазмада Гольджи кешені (АС -22) гиантин/макроголгин, голгин-95/ГМ130, голгин-160, голгин-97, гольгин-245 қарсы антинуклеарлық антиденелердің бар екенін көрсетеді. Шегрен синдромы (RAD), ЖҚЖ, ревматоидты артрит, дәнекер тіннің диффузды ауруы (ДТДА), Вегенер гранулематозы, идиопатиялық церебеллярлық атаксия, паранеопластикалық церебеллярлық дегенерация, вирустық инфекцияларға тән.



11-сурет Вегенер гранулематозы және ANCA-ассоциирленген васкулит

№18 кесте. МРО-ға (миелопероксидазе) антиденелер әртүрлі васкулиттерде кездеседі

Аурулар	Антиденелер
GPA - полиангиитпен гранулематоз (бұрын Вегенер гранулематозы)	cANCA pANSA MRA- pANSA
Полиангитпен жүретін эозинофильді гранулематоз (EGPA, бұрынғы Чург-Стросс синдромы)	
Микрополиангиопатия	
Түйінді полиартерит	
Ал антиденелер тез үдемелі гломерулонефрит сияқты гломерулонефритте де кездеседі.	

Цитоплазмалық жарқырау майда түйіршіктен гомогендіге дейін, ядродағы нүктелер (аралас түрі) Ribosomal phosphoproteins, Coilin-ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің бар екенін көрсетеді. ЖҚЖ, жүйелі

склеродермия (ЖСД), Шегрен синдромы, Бастапқы билиарлы циррозға (ББЦ) тән.

Тез үдемелі гломерулонефрит пен васкулиттің дифференциалды диагностикасы:

Шумақшаның негізгі мембраналық антиденелері (ШНМ), анти-PR3, анти-МПО

Бүйрек шумақтарының негізгі мембранасына антиденелер IgA , IgM , IgG (анти-БМК, Glomerular Basement Membrane IgA&IgM&Ig G antibody, anti-GBM)



12-сурет Цитоплазмалық кішкентай теңбіл жарқырау. Дерматомиозит

№19 кесте. Цитоплазмалық кішкентай теңбіл жарқырау

Клиникалық нұсқалары	Аурулар	Бұлшықет ферменттерінің жоғарылауы	Диагностик а
Аяқ және қолдардың проксимальды бұлшықеттерінің симметриялық әлсіздігі	Жүйелі қызыл жегі	КФК, ЛДГ, альдолаза	Диффузды цитоплазмалық жарқыраумен АНФ
Аяқ қолдардың проксимальды бұлшықеттерінің	қабыну миопатиялары	ЭНМГ деректері	Полимиозитке арналған иммуноблот АНА

симметриялық әлсіздігі			
Жұтқыншақтың, көмейдің, өңештің бұлшықеттерінің зақымдануы	Бастапқы билиарлы холангит		Jo1 антиденелер (гистидинге антиденелер)
Жұтқыншақтың, көмейдің, өңештің бұлшықеттерінің зақымдануы			SRP (сигнал тану бөлшектері), Mi-2
Миалгия, бұлшықеттердің ісінуі			
Тері көріністері			

Теріс нәтиже алғаннан кейін 90% аутоиммунды аурулардың диагностикасын жоққа шығарады: ЖКЖ, диффузды склеродермия, Шегрен синдромы, CREST синдромы, ДТАА, екіншілік АФС; және 80%-да бауырдың аутоиммунды зақымдануының жиі кездесетін түрлерін жоққа шығарады. АНФ ЖКЖ, қызыл жегінің тері формалары, полимиозит, АФС бар жалғыз науқастарда теріс болады және, әрине, қосымша тексеруді қажет етеді. Нуклеосомаларға антиденелердің болмауы ЖКЖ ықтималдығын айтарлықтай төмендетеді, соның ішінде қызыл жегінің нефриті сияқты клиникалық көріністер, бірақ науқаста қызыл жегінің терілік түрлерінің болуын жоққа шығармайды.

Цитоплазмалық жарқыраудың митохондриялық/ретикулярлық түрі (жіп тәрізді желіде орналасқан үлкен цитоплазмалық нүктелер) (АС-21) АМА-М2 қарсы антинуклеарлы антиденелердің болуын көрсетеді. Бастапқы билиарлы циррозға (ББЦ) тән.

АНА жоғарылауы эндокриндік ауруларда (1 типті қант диабеті, тиреоидит, тиреотоксикоз, полиэндокриндік синдром), тері ауруларында (псориаз, күлдіреуік), жүктілік кезінде, органдар мен тіндерді трансплантациялаудан кейін, гемодиализдегі науқастарда байқалады.

Аутоиммундық маркерлерді диагностикалық бағалаудың ең маңызды критерийлері антидене титрін және антидене жарқыраудың түрін анықтау болып табылады.

Антидене титрі **1:80**-тан жоғары диагностикалық маңызды болып саналады.

Ревматикалық аурулардың өршуі кезінде 1:640, 1:1280-ден асады, ал ремиссия кезеңінде 1:160-1:320-ға дейін төмендейді. Антиденелер неғұрлым көп болса, титр соғұрлым жоғары болады.

Жарқырау түріне сәйкес антинуклеарлық антиденелер үшін нысаналарды белгілеуге болады, бұл үлкен клиникалық маңызы бар және науқасты одан әрі тексеру тактикасын анықтайды.

№20 кесте. НЕР-2 жасушаларында АНФ титрінің жоғарылауының себептері

№	Аурулар
1	Жүйелі қызыл жегі (95% жағдайда)
2	Дерматомиозит/полимиозит
3	Жүйелі склеродермия (60-90% жағдайда)
4	Шегрен синдромы (40-70% жағдайда)
5	Дәнекер тіннің аралас ауруы (Шарп синдромы)
6	Рейно синдромы
7	дискоидты қызыл жегі
8	Дәрілік жегі
9	Ревматоидты артрит
10	Некроздаушы васкулит
11	Жұқпалы моноклеоз
12	Лейкоз
13	Қатерлі ісіктер (негізінен лимфома)
14	Ауыр миастения
15	Инфекциялық эндокардит
16	Созылмалы аутоиммунды гепатит
17	Бауырдың бастапқы билиарлы циррозы
18	Туберкулез
19	Пневмокониоз
20	Өкпенің интерстициальды фиброзы

№21 кесте. Жалған оң нәтижелер мыналарға ықпал етеді:

№	Себептер	
	Жасы 60-65 жастан жоғары	10-37% жағдайда
	Дәрілік жегіге әкелуі мүмкін дәрілік препараттарды қолдану	ацетазоламид, карбидопа, хлоротиазид, хлорпромазин, клофибрат, этосуксимид, алтын тұздары, гризеофулвин, гидралазин, изониазид, литий тұздары, метилдопа, пероральді контрацептивтер,

		пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, примидон, прокаинамид, пропилурацил, хинидин, резерпин, стрептомицин, сульфаниламид, тетрациклин, тиазидті диуретиктер
	Глюкокортикостероидтарды қабылдау	преднизолон, дексаметазон, метипред

Маңызды ескертпелер

- ЖҚЖ кезінде осы зерттеудің теріс нәтижесі (АНФ-теріс ЖҚЖ) 5% жағдайда кездеседі. Содан кейін диагнозды нақтылау үшін SS антигендеріне (Ro) антиденелерді анықтау қажет.
- Оң сынақ нәтижесі әрқашан аутоиммундық аурудың абсолютті дәлелі бола бермейді. Сау адамдарда **3-13%** жағдайда АНФ титрі жоғарылайды және **1:320 жетеді**.
- Сондықтан сынақ нәтижелерін клиникалық деректермен және басқа зертханалық параметрлермен бірге бағалау қажет.
- **иммуноблот** арқылы АНА ерекшелігін анықтау ұсынылады.

Қан сарысуындағы антиденелердің титрінің жоғарылауымен, талдаудың оң нәтижесімен ядроның жарқырау түрі тән. Бұл жасуша ішінде өз нысанасын табатын антиденелердің кең ауқымына байланысты. Жарқыраудың 40-тан астам түрі байқалады, алайда олардың 6-ы клиникалық тәжірибеде қолданылады: гомогенді, перифериялық, түйіршікті, ядролық, центромерлі және цитоплазмалық

Анықтамалық мәндер: < 1:160

Жарқыраудың 2 түрінің сипаттамасы бар, олардың біреуі екіншісін төмен титрлерде жасырады. Содан кейін оң АНФ нәтижесі анықталған кезде антинуклеарлық антиденелердің антигендік нысаналарын анықтау қажет, мысалы, қос тізбекті ДНҚ-ға антиденелерді және нуклеосомаларға антиденелерді анықтау, антинуклеарлық антиденелердің иммуноблоты, антиденелердің иммуноблоты сияқты қосымша сынақтарды қолдану, склеродермияда, полимиозитте антиденелердің иммуноблоты және кардиолипінге антиденелерді анықтау.

ЖҚЖ диагностикасындағы аутоиммунды антиденелер

ЖҚЖ және оның нұсқалары сияқты жүйелік ревматикалық қабыну аурулары мультижүйелік аурулар болып табылады. **Жергілікті, қос тізбекті ДНҚ-ға аутоантиденелер ЖҚЖ-ның** патогномиялық белгісі болып табылады және Sm аутоантиденелерінен басқа Американдық ревматология колледжінің жіктеу критерийлеріне енгізілген.

S.Luciliae жасушаларында етДНҚ-ға жоғары аффинді антиденелерді анықтау

Шыныдағы жанама иммунофлуоресценция әдісімен анықталады. Бұл зерттеу үшін жалаушалы микроорганизмнің қарапайымдылары *Crithidia luciliae* пайдаланылады және құрамында кинетопласт, дөңгелек ДНҚ бар органоид бар, ол **оң сыналған кезде ашық алма жасылға айналады**.

C. luciliae көмегімен жанама иммунофлуоресценция арқылы анти-нДНҚ анықтау иммундық ферментті талдаумен (ИФА) біріктірілуі керек. Дегенмен, ELISA көптеген жалған оң нәтижелер береді.

Осы жинақты пайдаланатын *C. luciliae* жасушаларында жанама иммунофлуоресценция арқылы анықталған кезде nDNA-ға антиденелердің оң нәтижелерінің жиілігі **ЖҚЖ бар науқастар үшін 68%**, склеродермасы үшін 0%, РА үшін 0% және бақылау тобы үшін 0% болды.

Анти-нДНҚ антиденелер ЖҚЖ үшін спецификалық және РА, ЖСД немесе басқа аутоиммунды аурулары бар науқастарда сирек кездеседі. Анти-dsDNA IgG антиденелері васкулит пен қызыл жегі нефритінің патогенезіне тікелей қатысады.

Белсенді фазадағы науқастардың шамамен 40-70% анықтауға болады (сезімталдық - 91%, ерекшелік - 96%). Бұл антиденелердің пайда болуы мен титрі аурудың белсенділігіне байланысты өзгереді, иммуносупрессивті терапия және ремиссия кезінде жоғалу үрдісі бар.

nDNA-ға аутоантиденелердің концентрациясына ай сайынғы мониторинг жүргізу кезінде аурудың жақындап келе жатқан қайталануын болжауға болады. Антидене титрлері ЖҚЖ пациенттерінің қан сарысуындағы IgG бар ЦИК концентрациясымен тығыз байланысты. Анти-nDNA және гипокомplementемияға арналған сынақтар қызыл жегінің гломерулонефритінің даму қаупі жоғары науқастар санатын анықтауға арналған диагностикалық құрал болып табылады. Анти-нДНҚ титрінің жоғарылауы, гипокомplementемияның ауырлығы мен қызыл жегі нефритінің ауырлығы арасында тікелей байланыс бар.

етДНҚ бүйрек шумақтарының базальды мембранасымен байланысу мүмкіндігіне ие және тікелей шумақтарда иммундық кешендердің түзілуіне әкеледі. Бұл патогенезде иммундық кешендердің жинақталуы компоненттің белсендірілуіне (оның сарысу қорының жұмсалыуымен) және қабынудың дамуына және тіндердің зақымдалуына әкеледі.

ЖҚЖ бар науқастарда гломерулонефриттің ауырлығы мен анти-dsDNA IgG антиденелерінің деңгейі арасында корреляция бар. Бұл антиденелердің концентрациясы ЖҚЖ белсенділігінің өзгеруіне байланысты өзгереді. Anti-dsDNA IgG деңгейінің жоғарылауы бірнеше апта ішінде антиденелер және компонент құрамының төмендеуі (C3, C4 компонент) көп жағдайда клиникалық өршудің хабаршысы болып табылады. Антиденелер деңгейінің төмендеуі гломерулонефриттің өршуі кезінде дереу анықталады. ЖҚЖ бар кейбір науқастарда анти-етДНҚ антиденелері анықталмаған кезде пайда болады.

Мұндай жағдайларда теріс сынақ нәтижесі әрқашан ауруды жоққа шығармайды.

Анықтамалық мәндер: теріс нәтиже – флуоресцентті жарқырау (титр) 10,0 бірліктен аз, оң нәтиже: 10,0 бірліктен артық немесе оған тең.

ИНВИТРО тәуелсіз зертханасындағы өлшем бірліктері: ХБ/мл.

№22 кесте. С.Luciliae жасушаларында етДНҚ-ға жоғары аффинді антиденелерді анықтау

Анықтамалық мәндер		Деңгей көтеру > 25 ХБ/мл	Аурулар
< 20 ХБ/мл	теріс		Жүйелі қызыл жегі (SLE)
20 - 25 ХБ/мл	күмәнді		ревматоидты артрит
> 25 ХБ/мл оң			Шегрен синдромы
			Склеродермия
			Созылмалы белсенді гепатит
			Билиарлық цирроз
			Эпштейн-Барр вирустық инфекция және цитомегаловирус инфекциясы.

№23 кесте. Адамның қан сарысуындағы немесе плазмасындағы ядролық және цитоплазмалық антигендерге IgG класс антиденелерін иммуноблот әдісімен сапалы анықтау (қолданылған антигендер бар сынақ жолақтары)

№	Аутоантиденелер
1	dsDNA
2	Nucleosomen
3	Sm (Smith)
4	PO
5	Histon
6	RNP (anti-ribonucleoprotein)
7	SS A/Ro60 РНҚ байланысты ақуыздар
8	SS-A/Ro52
9	RM – полимиозит
10	SS-B/La (РНҚ полимераза-3-пен байланысты ақуызға антиденелер)
11	Scl-70 (70 кДа антисклеродермальды антиденелер, топоизомераза I антиденелер)
12	Jo -1 Anti-Jo-1 антиденелері (гистидин-тРНҚ синтетазасына антиденелер) анықталды.
13	CENP - B Антицентромерлік антиденелер (анти - CENT - B пролиферациялық жасуша антигені (ПЦНА)
№	АТ рибосомалық ақуыз Р (Ribo P)

Нуклеосомаларға антиденелер.

НКС антиденелер негізінен бүйрек зақымдануы (85%) және цитопения (75%) бар емделушілерде анықталды.

Ауыр қызыл жегі бар ЖҚЖ науқастарын анықтау үшін анти-НКС және анти-dsDNA пайдаланыңыз

АНФ жоғары титрлері анықталған кезде ЖҚЖ диагностикасы үшін пайдаланылуы мүмкін

ЖҚЖ үшін жарқыраудың перифериялық түрі де болуы мүмкін

2) Дәнекер тін ауруларының скринингі – кешенді зерттеу мыналарды қамтиды:

а) HEp-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)

б) АНА-скрин, 12 антинуклеарлық аутоантиденелер (dsDNA, Nucleosomen, Sm, PO, Histon, RNP, SS - A/Ro 60, SS - A/Ro 52, SS - B/La, Scl -70, CENP-B, Jo -1) - жүйелі қабыну ревматикалық аурулары (ЖҚА, СЖС, РА, Шегрен синдромы, ДМ, Шарп синдромы) цитоплазмалық және/немесе антинуклеарлы антигендерге бағытталған антиденелердің көп мөлшерінің түзілуімен сипатталады.

АНА-12 көмегімен цитоплазмалық және антинуклеарлы антиденелерді бір мезгілде анықтау жүйелі ревматикалық қабыну ауруларының дифференциалды диагностикасына тән профильдерді анықтауға мүмкіндік береді.

иммуноблот әдісімен адам сарысуындағы немесе плазмасындағы ядролық және цитоплазмалық антигендерге оң/теріс) IgG антиденелерін сапалы анықтау (қолданылған антигендер бар сынақ жолақтары)

сезімталдығы : dsDNA-100%, Nucleosomen-94%, Sm-100%, PO-100%, Histon-87%, RNP-100%, SS-A/Ro60-100%, SS-A/Ro52-100%, SS-B/La-98%, Scl-70-96%, CENP-B-96%, Jo-1-100%

№24 кесте. Ревматикалық қабыну ауруларында антиденелерді анықтау, олардың жиілігі

Жиілігі, % ауру	Антиденелер түрі, антиденелер...								
	ds- ДНК	сс- ДН Қ	Г и с т о н у с	SS-A (Ro)	S S- B (L a)	с м	R N P / S m	S cl 7 0	Jo -1

ЖҚЖ	>90	>90	3 0 - 5 0	10-30	30 - 50	10 - 30	1 0 - 3 0		
ДЖ*		30- 50	5 0 - 9 0						
Шарп синдромы/Д ТАА	10-30	10- 30					> 9 0		
РА		30-	3	10-30					
Шегрен синдромы	10-30	10- 30		>90	> 90				
Склеро- дерма	10-30	10- 30		10-30			> 9 0		
ФД, ДМ**	10-30	10- 30							50 - 90

Нағыз антинуклеарлық антиденелер (ANA):

dsDNA, ssDNA, гистондар, ядролық РНҚ және ДНҚ

Экстракцияланатын ядролық антигендер:

Sm (Смит), n - RNP, Scl 70 және PM - 1

цитоплазмалық антигендер:

SS-A (Ro)*, SS-B (La)* және Jo-1

3) Антифосфолипидті синдромның егжей-тегжейлі диагностикасы – кешенді зерттеу, ол мыналарды қамтиды:

1) HEp-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ) -

2) IgM және IgG антифосфолипидті антиденелер (кардиолипин, фосфатидил қышқылы, фосфатидилхолин, фосфатидилетаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, анексин V, β 2 және проромбин).

Бұл фосфолипидтерге (кардиолипин, фосфатидил қышқылы, фосфатидилхолин, фосфатидилетаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилглицерол, протеин IgM және IgG класс антиденелерінің, протеиндік протеиндердің (фосфатидилинозит2), протеиннің β -аннеп-протеиндердің, протеидилинозитолінің, IgG класс антиденелерінің сапалық

(оң/теріс) анықтауы. V иммуноблот әдісімен сарысуда немесе адам плазмасында (антигендер қолданылған сынақ жолақтары).

Антифосфолипидті синдром үшін АФС зертханалық маркері ретінде антифосфолипидті антиденелерді (АФЛА) анықтау оның клиникалық көріністерінің патогенезін анықтайды. АФЛА қан ұю жүйесінің реттелу процестеріне әсер етеді, тепе-теңдікті гиперкоагуляцияға, яғни тромбозға ауыстырады. Тромба түзілу процесі АФЛА-ның тромбоциттер мембраналарының фосфолипидтерімен, эндотелиймен (қан тамырларының ішкі бетін қаптайтын жасушалар) және фосфолипидтермен байланысқан плазма ақуыздарымен әрекеттесуін қамтиды. АФС капиллярлардан ірі артерияларға дейін кез келген калибрлі тамырларға ықтимал әсер етеді және аурудың клиникалық көріністерінің өте әртүрлі диапазонында көрінеді.

АФЛФ – әртүрлі кластағы (IgA, IgM және IgG) иммуноглобулиндер тобы және олар фосфолипид молекулаларының белгілі аймақтарын таниды. Соңғы зерттеулерге сәйкес, АФЛА негізгі нысандары фосфолипидтердің өздері емес, олармен байланысатын плазма ақуыздары болып табылады, олар кофакторлар деп аталады. Бұл кофактор-фосфолипидті кешен арнайы антиденелер түзілетін жаңа молекулалық тізбекті құрайды. АФЛА қан плазмасындағы фосфолипидтердің және ақуыз антигендерінің гетерогенді тобымен әрекеттеседі, оларға мыналар кіреді:

- фосфолипидтер - кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилетаноламин, фосфатидилхолин және фосфатидил қышқылы;

- плазма ақуыздары – «кофакторлар» – β 2-гликопротеин I, протромбин, тромбин, ақуыз S, ақуыз C, анексин V.

Антифосфолипидті синдромның (АФС) диагностикалық критерийлері

Фосфолипидтерге антиденелер (АФЛ) аутоиммунды немесе IgG және IgM класының аутоантиденелері болып табылады, жасуша мембраналарының негізгі компоненттеріне - фосфолипидтерге және сәйкесінше дененің өз жасушалары мен тіндеріне қарсы әрекет етеді. Фосфолипидтер теріс зарядты (фосфатидилсерин, кардиолипин), оң зарядты (фосфатидилинозит және фосфатидил қышқылы), бейтарап (фосфатидилхолин) болуы мүмкін. Жасуша мембраналары қанның ұю процесінде маңызды рөл атқарады.

Аниондық (теріс зарядты) АФЛ фосфатидилсерині ең антигендік болып шықты. Тромбоциттер мен тамырлы эндотелийдің жасушалық мембраналарының ішкі бетінде фосфатидилсерин орналасқан.

Қан тамырларының эндотелийінің қалыпты жұмысының бұзылуы фосфолипидтерге (АФЛ) антиденелерді тудырады, бұл васкулопатияға (тамырлардың тарылуына) және қан тамырларының пайда болуына әкеледі. АФЛ фосфолипидтермен әрекеттесуіне кофакторлар қатысады, мысалы, бета-2-гликопротеин, ол қалыпты плазмада бар және липопротеидтермен

(аполипротеин Н) байланыста айналады. Бета-2-гликопротеин табиғи антикоагулянттық белсенділікке ие.

АФС құрамындағы бета-2-гликопротеиннің қатысуымен антифосфолипидті антиденелердің тамыр эндотелийімен байланысуы фон Виллебранд факторының синтезін ынталандырады, эндотелий жасушаларының тіндік факторының белсенділігін тудырады және гемокоагуляция процесін ынталандырады.

Антифосфолипидті антиденелердің жоғарын деңгейін анықтау **жүрек, ми, бүйрек, бауыр, бүйрек үсті бездері тамырларының зақымдалуымен сипатталатын антифосфолипидті синдромға (АФС) тән.**

Фосфолипидтерге антиденелердің жоғары титрі ерлердегі веноздық тромбоздың, миокард инфарктісінің, ал әйелдерде - қайталанатын түсіктердің (көбінесе жүктіліктің 2-ші және 3-ші триместрінде) даму қаупі жоғары.

Қан тамырларының эндотелий жасушаларының фосфолипидтеріне антиденелер қан ұйығыштарының пайда болуына қарай коагуляциялық және антикоагуляциялық жүйелер арасындағы теңгерімсіздікке әкеледі.

Жүктілік кезіндегі микроциркуляцияның бұзылуы плацента аймағында қан айналымының бұзылуына және тіпті ұрықтың қабылданбауына әкелуі мүмкін.

АФС кезінде ми қан айналымының бұзылуы жиі инсульттің дамуымен, неврологиялық патологиямен, терінің зақымдануымен (торлы ливедо, тері жаралары) байқалады.

2-4 % фосфолипидтерге антиденелер сау адамдарда, көбінесе жастарға қарағанда егде жастағы адамдарда кездеседі.

№25 кесте. АФС деңгейінің жоғарлауы

№	Аурулар
1	Қайталанатын тамыр тромбозы, тромбоэмболия
2	Тромбоцитопения
3	Қайталанатын түсік (IVD, түсік, прееклампсия)
4	Жалған оң Вассерман реакциясы
5	Коллагеноз (жүйелі қызыл жегі, түйінді периартерит)

№26 кесте. APS деңгейінің жоғарылауы

№	Негізгі АФС	
1	Қан тамырларының патологиясы	Және соққылар
		Ішкі мүшелердің инфаркттары
		Аяқ-қолдардың гангренасы
		Тромбофлебит (терең тамыр тромбозы)
2		бірінші триместрдегі қайталанатын түсіндірілмеген өздігінен түсік түсіру немесе

	Әдеттегі жүктіліктің соңына дейін жетпеу	екінші немесе үшінші триместрдегі ұрықтың құрсақшілік өлімі HELLP синдромының дамуы (гемолиз, бауыр ферменттерінің белсенділігінің жоғарылауы, тромбоциттер санының төмендеуі)
Екіншілік АФС		
3	Қабыну, аутоиммунды және жұқпалы ауруларға тән	АИТВ инфекциясы
		Вирусты гепатит С
		Жүйелі қызыл жегі
4	Қатерлі ісіктер	
5	Дәрілерді қабылдау	ауызша контрацептивтер, психотроптық препараттар

АФЛА негізгі фракциясы болып табылатын **кардиолипінге антиденелердің болуы тромбоздың және тромбоцитопенияның дамуына тән**. Тромбоздың клиникалық көрінісі фонында кардиолипінге антиденелердің жоғары титрі «АФС» антифосфолипидті синдромын диагностикалауға мүмкіндік береді.

V анксинге антиденелер. Плацентаның тамырларында тромбтың пайда болуын болдырмау үшін қажет V аннексинге ерекше рөл беріледі. Ол көптеген ұлпаларда, бірақ негізінен эндотелий жасушаларында және плацентада болады. Аннексин V эндотелий және трофобласт жасушаларының жасуша қабырғасында фосфатидилсеринмен байланысуы үшін протромбинмен (қанның ұю факторымен) бәсекелесе отырып, қанның ұюын болдырмайды. Аннексин V молекулалары блоктаушы қабат түзеді, трофобласт бетінде тромб түзілмейді. Ал АФС бар науқастарда аннексин V ақуызына антиденелер оны эндотелиоциттер мен трофобласт жасушаларының бетінен ығыстырады, бұл плацентарлы тамырлардың тромбозымен және жүктіліктің жоғалуымен бірге жүреді. Көбінесе V анксинге антиденелер екіншілік антифосфолипидті синдромда (басқа аутоиммунды аурулардың фонында пайда болады) анықталады, сәйкесінше іс жүзінде мұндай науқастардың клиникалық көрінісінде қайталанатын түсік синдромы жиі кездеседі.

Протромбинге антиденелер. Тромбоздың, әсіресе веноздық тромбоздың ең негізгі себебі - тромбинге антиденелерді анықтау. IgM антиденелерінің протромбинге жоғары деңгейі АФС бар науқастарда шамамен 30%, ал IgG - 18% жағдайда анықталады.

Протромбинге антиденелер клиникалық көрініс АФС үшін Сидней зертханасының критерийлерімен ұсынылған теріс сынақ нәтижелеріне

сәйкес келмегенде тағайындалады (жегі антикоагулянты, IgM және IgG антиденелер кардиолипінге және β2-гликопротеин I-ге).

Дені сау адамдардың шамамен 5%-ында АФЛА титрінің жоғарылауы байқалады, көбінесе бұл егде жастағы адамдар-жасы ұлғайған сайын АФЛА-позитивті адамдардың АФС-тен зардап шекпейтін пайызы артады. Антифосфолипидті антиденелерді анықтау тенденциясы қабыну, аутоиммунды және жұқпалы аурулары (сифилис, АИТВ-инфекциясы, вирустық гепатиті С, герпес вирустық инфекциясы), қатерлі ісіктері бар науқастарда, сондай-ақ кейбір дәрі-дәрмектерді (психотроптық препараттар, пероральді контрацептивтер) қабылдау кезінде жоғарылайды. Жоғарыда айтылғандардың барлығы клиникалық симптомдар болмаған кездегі зертханалық белгілердің кез келгені АФС диагностикасы үшін жеткілікті шарт емес екенін көрсетеді.

Sydney Consensus Workshop антифосфолипидті синдромының диагностикалық сипатбелгілері (Miyakis et al., J Thrombosis & Haemostasis, 2006)

Клиникалық сипатбелгілер

1. Қан тамырларының тромбозы
2. Акушерлік гинекологиялық көріністер (өліп қалған жүктілік және т.б.)

Серологиялық зерттеулер:

1. Жегі антикоагулянты
2. Кардиолипінге антиденелер (IgG/IgM)
3. Бета2 гликопротеин 1-ге (IgG/IgM) антиденелер

1 сипатбелгі + 1 сипатбелгі ⇒ АФС



13-сурет Антифосфолипидті синдромның клиникалық көрінісі

Кесте №27. Антифосфолипидті синдромның клиникалық көрінісі

№	Нысана органдар	Аурулардың көріністері	%
1	перифериялық тромбоз	Терең тамыр тромбозы Артериялар/веналар тромбозы	64%

2	Жүктілікті соңына дейін жеткізбеу	ерте/кеш түсік ерте туылу	63%
3	Ревматикалық шағымдар	Артралгия Артрит	68%
4	Неврологиялық көріністер	Мигрень Инсульт	66%
5	Тері көріністері	Livedo reticularis аяқтың жаралары	40%
6	Гематология	Тромбоцитопения Гемолитикалық анемия	30%
7	Жүрек қызметінің көріністері	клапанның қалыңдауы миокард инфарктісі	27%
8	Өкпе көріністері	ТЭЛА Өкпе гипертензиясы	20%

№28 кесте. АФС зертханалық диагностикасы

№	Зерттеу	Анықтамалық мәндер
1	Коагуляция сынақтары: АЧТВ және жегі антикоагулянты (ЖАК)	<10 Бірл/мл.
2	Кардиолипін IgGAM-ға антиденелер	
3	Кардиолипін IgG/IgM-ге қарсы антиденелер	
4	Бета 2-гликопротеинге (IgGAM) антиденелер	
5	Антинуклеарлық фактор және басқа антинуклеарлық антиденелер	

Кардиолипінге антиденелер, β 2-гликопротеинге және ВАК антиденелері вирустық инфекциялардан кейін уақытша жоғарылауы мүмкін - 3-6 айдан кейін қайта анықтау қажет.

ЖҚЖ кезінде тексеру - кешенді тексеру мыналарды қамтиды:

- 1) *S. Luciliae* жасушаларында етДНҚ-ға жоғары аффинді антиденелерді анықтау
- 2) Нер-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)
- 3) IgM және IgG антифосфолипидті антиденелер (кардиолипін, фосфатидил қышқылы, фосфатидилхолин, фосфатидилетаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, анексин V, β 2 және проромбин).

2.5 Ревматоидты артрит

Ревматоидты артритке скрининг (анти - ССР және РФ IgM) - кешенді зерттеу мыналарды қамтиды:

1) Құрамында циклдік цитрулин бар пептидке антиденелер (анти - ССР) – 70-80% жағдайда РА бар науқастардың сарысуында РФ IgM анықталуы мүмкін екендігіне қарамастан, ол ревматоидты артритке қатаң тән емес және жас сау донорлардың сарысуы 1 -4%, ал егде жастағы адамдарда - 25%. ЦЦП антиденелерінен айырмашылығы, бұл синтетикалық пептидке антиденелер аурудың ерте кезеңдерінде анықталған және жоғары болжамдық мәнге ие.

Антицитрулиндік антиденелерге АЦЦП кіреді. Ревматоидты артритке тән цитрулині бар бұл аутоантигендер соңғы ревматологияда серологиялық диагностика саласындағы маңызды жаңалық болды. Цитрулин олардың синтезі кезінде белоктардың құрамына кіретін стандартты аминқышқылдарына жатпайды, ол аргининнің кейінгі модификациясы нәтижесінде түзіледі.

Ревматоидты артриттің даму механизмінде цитрулинді пептидтерге антиденелердің түзілуінің индукторы цитрулинді фибрин болып табылады, ол қабынған синовиальды мембранада көп мөлшерде жиналады. Сондай-ақ, цитрулинделген виментин синовиальды тіндердің цитрулинді антигендеріне жатады. Цитрулинделген антигендерге антиденелерді анықтау әдістерін жасау барысында цитрулинделген пептидтердің синтетикалық циклдік формаларын қолдану сызықтық пептидтерді қолданумен салыстырғанда үлкен сынақ сезімталдығын қамтамасыз ететіні көрсетілді. Антициклді цитрулинделген пептидті антиденелер қазіргі уақытта ревматоидты артрит үшін ақпараттық серологиялық маркер болып табылады.

АЦЦП жиі серонегативті ревматоидты артрит жағдайларының 30% ғана анықталады (ревматоидты фактор теріс). Бұл тестті артриттің ерте диагностикасында және жақында дамыған ревматоидты артритті болжау үшін қолданудың мақсаттылығы анықталды (АЦЦП ревматоидты факторға қарағанда прогрессивті және эрозиялық артритпен көбірек байланысты). Процестің белсенділігін бақылау үшін АЦЦП пайдалану ұсынылмайды (белсенділік маркерлерімен, соның ішінде СОЭ, СРА, корреляция анықталған жоқ).

Сандық анықтауға арналған анықтамалық мәндер: теріс - 30 бірл./мл-ден аз, оң - 30 бірл./мл-ден көп немесе оған тең.

2) IgM ревматоидты факторды (РФ) анықтау

Бұл М класындағы антиденелерді анықтауға арналған сандық ИФА әдісі.

Анықтамалық мәндер:

1. Теріс (10,0 IU/ml - ден аз),

2. сұр аймақ (10-15 IU/ml),

3. оң (15 IU/ml астам)

IgM , IgG , IgA-ның барлық кластарына жатуы мүмкін, IgM көбінесе РА бар науқастарда кездеседі. Артикулярдан тыс көріністер, бірінші кезекте, IgA-мен байланысты болуы мүмкін. IgG жоғары концентрациясы ауыр аурулары бар науқастарда IgM -ге ұқсас көрініске ие, ол прогрессивті буын эрозиясында көрінеді.

№29 кесте. Ревматоидты артриттің серологиялық маркерлері

Аутоантидене	Сипаттама	Жиілік
Ревматоидты фактор	Waalder, 1940	80%
Антинуклеарлық антиденелер	Beck, 1964	30%
РА-33 антиденелер	Hassfeld et al. 1989	50%
антиперинуклеарлық фактор	Nienhuis et al. 1964	50%
Кератинге қарсы антиденелер	Young et al. 1979	40%)
Виментинге антиденелер (Saantigen)	Despres N et al 1994	30%
Циклдік цитрулин пептидіне антиденелер	Schellekens GA et al. 1998, van Venrooij et al. 2000	70%
Модификацияланған цитрулин виментиніне антиденелер	Bang және т.б. 2006	80%
Басқа антицитрулинге қарсы антиденелер (цитрулинделген филагрин, цитрулинделген IgG, EBV пептидтері) - 2005-2008 ж.		50-80%

3) Кератинге қарсы антиденелер (Anti-keratin antibody, АКА)

Кератинге қарсы антиденелер (АКА) ревматоидты артриттің ерекше серологиялық маркерлерінің бірі ретінде анықталды. Бұл зерттеу антиперинуклеарлы факторды анықтау және циклдік цитрулин бар пептидке антиденелерді сынау сияқты зерттеулерді қамтитын цитрулинделген антигендерге антиденелердің бар-жоғын анықтауға арналған сынақтар тобымен байланысты.

Ревматоидты артриттің ерте диагностикасы үшін антикератиндік антиденелерді анықтау маңызды. Олардың болуы аурудың клиникалық көріністерінен бұрын болуы мүмкін - мұздатылған сарысу үлгілері бойынша ретроспективті зерттеулерде, АКА жағдайларының төрттен бірінде ревматоидты артрит басталғанға дейін 5 жыл немесе одан аз уақыт бұрын

анықталуы мүмкін екендігі көрсетілген, 10% жағдайда-5-9 жыл, 8% жағдайда-10 жыл және одан да көп.

Бұл антиденелер серонегативті ревматоидты артриті бар науқастарда пайда болуы мүмкін.

Ревматоидты фактордан айырмашылығы, АКА жоғары спецификалық (88-99%), сезімталдығы төмен (40-60%) сипатталады.

Ревматоидты артритпен ауыратын науқастарда табылған АКА болуы эрозиялық зақымданулардың ауырлығымен, айналымдағы иммундық кешендердің жоғары концентрациясымен байланысты.

1) №30 кесте. Кератинге антиденелерді анықтау (Anti-keratin antibody, АКА)

№	Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Оң
1	Белгісіз шыққан артикулярлық синдромның дифференциалды диагностикасы	<1:10 (теріс).	ревматоидты артрит
2	Ревматоидты артриттің ерте диагностикасы		жүйелі қызыл жегі
3	Ревматоидты артрит кезінде патологияның ауырлығын және болжамын бағалау үшін		Шегрен синдромы

Ревматоидты артриттің егжей-тегжейлі серологиясы (АНФ, анти - ССР және РФ IgM) - кешенді зерттеу мыналарды қамтиды:

- 1) Нер-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)
- 2) ИФА бойынша циклдык цитрулин бар пептидке (анти - ССР) антиденелер
- 3) IgM ревматоидты факторды (РФ) анықтау

2.6. Васкулиттер және бүйректің аутоиммунды зақымдануы.

1) Тез үдемелі гломерулонефрит пен васкулиттің дифференциалды диагностикасы: шумақтық базальды мембранаға (БМК) антиденелер, анти-ПРЗ, анти-МПО.

2) Бүйрек шумақтарының базальды мембранасына антиденелер IgA , IgM , IgG (анти-БМК, GlomerularBasementMembraneIgA & IgM & IgGantibody, анти - ГБМ)

Бұл тест полиангиитпен (бұрынғы Вегенер гранулематозы) GPA-грануломатозды диагностикалауда қолданылады. Иммунитет бүйрек шумақтарының базальді мембранасының қалыпты компоненттеріне және

антиденелердің осы түріне байланысты альвеолярлы эпителийге қарсы бағытталған аурулар сирек аутоиммунды аурулар болып табылады. Осы типтегі антиденелер үшін негізгі антигендік нысана бүйректе, өкпеде, линзада, мида және аталық безде болатын IV типті коллагеннің NC1 доменінің альфа-3 тізбегі екені анықталды, бірақ бұл анық. олардың құрылымының бірегей ерекшеліктеріне байланысты бүйрек шумақтарының деңгейінде қол жетімді.

Альвеолярлы эпителийдің тұтастығын бұзатын факторлардың әсері (темекі шегу, басқа ингаляциялық улы заттардың әсері, респираторлық инфекциялар) өкпенің зақымдалуына әкеледі.

Жергілікті иммунопатологиялық процестің антиденелерінің әсерінен белсендіру нәтижесінде клиникалық көріністер дамиды, соның ішінде бүйрек патологиясы, жылдам үдемелі гломерулонефритке дейін, өкпеден қан кету және жүйелі патология белгілері.

Полангиитпен (бұрынғы Вегенер гранулематозы) GPA-грануломатозы гломерулонефрит пен геморрагиялық альвеолиттің (бүйрек өкпе синдромы) тіркесімін қамтиды. Бұл ауру генетикалық бейімділікпен сипатталады, ал бұл патологияның жиілігі ерлер арасында жоғары.

Клиникалық симптомдар пайда болған кезде ерте диагностика адекватты емдеуді тағайындау және аурудың болжамын анықтау үшін өте маңызды.

Диагностикалық сипатбелгілері негізді мембранаға антиденелерді анықтауды және олармен байланысты патологияны өкпеден қан кетудің және гломерулонефриттің басқа себептерінен ажыратуға мүмкіндік береді.

Жағдайлардың үштен бірінде пациенттерде нейтрофилдердің цитоплазмасына антиденелер (ANCA) болады.

№31 кесте. Васулит диагностикасы-нейтрофилдердің цитоплазмасына антиденелер (ANCA).

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Оң	теріс
GPA - полиангиитпен гранулематоз (бүйрек-өкпе синдромы; жалпы бұзылу белгілері, жедел, әдетте тез үдемелі гломерулонефрит, өкпе қан кетулері, көбінесе нефрит алдында)	теріс (<20).	GPA - полиангиитпен гранулематоз (бұрынғы Вегенер гранулематозы) (бүйрек-өкпе синдромы);	1. Гломерулярлық базальді мембранаға антиде
		Гломерулярлық базальді мембранаға антиденелердің	

		түзілуімен асқынған, тез үдемелі гломерулонефрит;	нелердің болмауы
		Бүйрек трансплантациясынан кейін Альпорт синдромы (IV типті коллагеннің тұқым қуалайтын аномалиясы) бар кейбір науқастарда дамиды - GBM ауруы	2. Төмен антиденелер титрі
		Гломерулярлық базальді мембранаға антиденелермен байланысты бүйректің тубулоинтерстициалды патологиясы	

IV тізбектерімен байланыстыратын антиденелерді анықтауға байланысты болуы мүмкін .

Адамның қан сарысуында немесе плазмасында миелопероксидазаға (MPO), протеиназа 3 (PR 3) және шумақтық базальді мембранаға (GBM - коллаген IVa 3) IgG антиденелерін сапалы анықтау.

Бұл зерттеу - иммуноблот (тест жолағы) ELISA принципіне негізделген, сапалы жауап береді: **оң немесе теріс!**

Антинейтрофильді цитоплазмалық антиденелер (ANCA) нейтрофилді гранулоциттердің цитоплазмалық антигендеріне қарсы бағытталған антиденелер тобы. Олар негізінен қан тамырларының қабыну ауруымен байланысты. Цитоплазмалық (сANCA бар) және перинуклеарлық (р ANCA) болады. Протеиназа 3 цитоплазмалар үшін негізгі антиген ретінде анықталды. PR3 антиденелері мұрын-жұтқыншақтың полиангииті (бұрынғы Вегенер гранулематозы), сонымен қатар бүйрек пен өкпенің GPA-гранулематозын диагностикалауда үлкен ерекшелік көрсетеді. MPO-ға антиденелер микроскопиялық полиангиит, полиангитпен эозинофильді гранулематоз (EGPA, бұрынғы Чарг-Стросс синдромы) және полиартерит

түйіндері, антиденелер тез үдемелі гломерулонефрит сияқты гломерулонефритте де кездеседі.

Бүйректің аутоиммунды ауруларына полиангиитпен (бұрынғы Вегенер гранулематозы) GPA-грануломатозы, гломерулонефрит пен өкпеден қан кетудің комбинациясы, егер емделмеген болса, өлім-жітімі жоғары болады. Бұл ауру гломерулярлы аппараттың (GBM) базальды мембранасында жиналатын және гломерулонефриттің тікелей себебі болып табылатын патогеномиялық аутоантиденелермен сипатталады. $\alpha 3$ коллаген- IV тізбегінің NC 1 домені (шумақтық аппараттың базальды мембранасының құрамдас бөлігі) мақсатты аутоантиденелер антигендері ретінде анықталды. Осылайша, GBM антиденелерін растау GPA-грануломатозды полиангиитпен (бұрынғы Вегенер гранулематозы) басқа аутоиммунды бүйрек ауруларынан ажыратады.

3) Миелопероксидазаға антиденелер (anti- MPO)

Миелопероксидазаға (MPO) IgG антиденелерін сандық анықтау – ядролық аутоантиденелер (pANCA) негізінен нейтрофилдердің бастапқы түйіршіктерінде локализацияланған миелопероксидазаның реактивтілігімен байланысты. MPO-ға аутоантиденелер тез үдемелі гломерулонефритпен байланысты идиопатиялық васкулитпен корреляцияланады. Олар микроскопиялық полиангиті бар науқастардың 70%-ында және полиангитпен эозинофильді гранулематозбен ауыратын науқастардың 5-50%-ында кездеседі (EGPA, бұрынғы Чарг-Стросс синдромы).

Анықтамалық мән: оң - 10 бірл./мл-ден көп немесе тең, теріс - 10 бірл./мл-ден аз

4) протеиназа-3-ке антиденелер (anti - PR3)

IgG антиденелерін протеаза 3-ке (PR3) сандық анықтау - жүйелі васкулиттің (ЖВ) патогенезі морфологиялық өзгерістер нәтижесінде қан тамырларының әртүрлі қабырғаларында қабыну процестерімен сипатталады. Артериялар мен тамырлар бір мезгілде әсер етуі мүмкін. Клиникалық көрініс әдетте жалпы белгілермен сипатталады: қызба, арықтау және салмақ жоғалту. Болашақта сурет кемелердің зардап шеккен түрлеріне байланысты өзгереді. Серологиялық диагностикада цитоплазмалық антиденелерді (ANCA) анықтау маңызды рөл атқарады. ANCA не цитоплазмалық (ANCA бар) немесе ядролық (pANCA). Протеиназа 3 (PR 3) ANCA (цитоплазмалық) үшін ең маңызды аутоантидене болып табылады және дәл осы антиденелер васкулиттің кең ауқымында кездеседі. Бұл спецификалық антидене полиангиті бар GPA-грануломатозға (бұрынғы Вегенер гранулематозына) тән. Антидене титрлері аурудың белсенділігімен тығыз байланысты.

Анықтамалық мәндер : оң - 10 бірл./мл-ден артық немесе тең, теріс - 10 бірл./мл-ден аз

Полиангиитпен (бұрынғы Вегенер гранулематозы) және ANCA-ассоциацияланған васкулитпен, аутоиммунды бүйрек ауруы бар GPA-гранулематоз

Антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелер (ANCA) — нейтрофилді гранулоциттердің цитоплазмалық антигендеріне қарсы бағытталған антиденелер тобы.

Олар негізінен қан тамырларының қабыну ауруымен байланысты.

Цитоплазмалық (cANCA) және перинуклеарлық (pANCA) болады. Протеиназа 3 цитоплазмалық ақуыздар үшін негізгі антиген ретінде анықталды. PR3-ке антиденелер полиангиитпен (бұрынғы Вегенер гранулематозы) және мұрын-жұтқыншақпен, сондай-ақ бүйрек пен өкпедегі GPA-гранулематозды диагностикалауда үлкен ерекшелік көрсетеді.



14-сурет GPA - полиангиитпен гранулематоз (бұрынғы Вегенер гранулематозы) және ANCA-ассоциацияланған васкулит

Бүйректің аутоиммунды зақымдануының диагностикасы, кешенді зерттеу, ол мыналарды қамтиды: АНФ, БМК, anti-MPO, anti-PR3

- 1) Нер-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)
- 2) IgG антиденелерін миелопероксидазаға (MPO), пероксидаза 3 (PR 3) және шумақтық негізгі мембранаға (GMB) сапалы анықтау.

2.7 Бауыр мен асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымданулары

Асқазан-ішек торабының аутоиммунды ауруларына скрининг, кешенді зерттеу мыналарды қамтиды:

- 1) Нер-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)

Адамның қан сарысуындағы егеуқұйрықтардың бауыр, асқазан және бүйректерінің біріктірілген тін бөліктерінде жанама иммуофлюоресценция әдісімен антинуклеарлық, антимиохондриялы, тегіс бұлшықетке, антипариетальды антиденелерді (ANA, AMA, ASMA, APC) анықтау.

ANA – антинуклеарлық антиденелер жасуша ядросындағы антигендермен әрекеттеседі. Олар ЖКЖ, ЖСД, Шегрен синдромы немесе Шарп синдромы сияқты ревматикалық аурулардың маңызды маркерлері

болып табылады. Сонымен қатар, ANA аутоиммунды гепатиттің маркерлері болып табылады. АНА аутоиммунды емес ауруларда да болуы мүмкін (инфекциялар, лейкоздар, лимфомалар, меланомалар). ANA төмен деңгейлері дәрі-дәрмектен туындауы мүмкін, сонымен қатар сау егде жастағы адамдарда да кездеседі.

АМА - антимиохондриялық антиденелер негізінен фосфолипидтерге бай ішкі митохондриялық мембранамен әрекеттеседі. АМА бастапқы билиарлы холангиттің маркері ретінде қызмет етеді, олар науқастардың 90% -дан астамында және тіпті клиникалық диагнозға дейін кездеседі. Төмен антидене титрі склеродермияда, Шегрен синдромында, РА және басқа АИА байқалады, көбінесе бұл жағдайда бұл аурулар ББЦ-мен байланысты.

ASMA - тегіс бұлшықетке қарсы антиденелер аутоиммунды гепатитте көп мөлшерде кездеседі. Бұл жағдайда антиденелер бұлшықет тінінің ақуыз актиніне қарсы бағытталған. Аз мөлшерде және актин спецификасы жоқ ASMA көптеген аутоиммунды және жұқпалы ауруларда, сондай-ақ сүт безі мен аналық бездердің қатерлі ісігінде және қатерлі меланомаларда кездеседі.

АРСА – асқазанның шырышты қабығының париетальды жасушаларының құрылымдарына айналымдағы антиденелер қатерлі анемияның маркері болып табылады. Дегенмен, олар басқа ауруларда кездеседі, мысалы, асқазан аурулары (созылмалы атопиялық гастрит, ойық жара), қалқанша безі (Хашимото тиреоидиті, микседема), сирек темір тапшылығы анемиясында, қант диабетінде және егде жастағы адамдарда.

Біріктірілген тіндік бөлім талдау үшін учаскіде әртүрлі антиденелерді саралауға мүмкіндік береді, сондықтан келесі антиденелерді іздеу сынағы ретінде тиімді пайдаланылуы мүмкін.

Теріс нәтиже кезінде титр 20 бірліктен аз, оң 20 бірліктен артық немесе оған тең.

Бауырдың аутоиммунды зақымдалуына скрининг, кешенді зерттеу мыналарды қамтиды:

- 1) HEp-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)
- 2) IgG 7 антигенге сапалық анықтау: **M2, gp210, sp100, LKM1, LC1, SLA, F-actin.**

Бауырдың бастапқы АИА диапазонына аутоиммунды гепатит АИГ/АИН), ПБЦ (PBC) және бастапқы склероздаушы холангит (PSC/BCX) кіреді. PAL клиникасы көп жағдайда бауырдың басқа созылмалы ауруларынан айтарлықтай ерекшеленбейді. Созылмалы бауыр ауруларының шамамен 15% аутоиммунды патогенезге ие. Жұқпалы патогенезді, атап айтқанда, вирустық инфекцияларды алып тастағаннан кейін, дифференциалды диагностика үшін аутоантиденелерді анықтауға арналған сынақтар қолданылады.

РВС-де антимиохондриялық антиденелер патогномикалық болып саналады. Сипатталған 9 қосалқы түрдің (M1-M9) тек **M2 антиденелері** РВС-ге жоғары спецификалығын көрсетеді. Олар митохондриялық мембраналардағы жасуша эпителийімен әрекеттеседі. РВС қосымша спецификалық АНА сипатталады, ол негізінен **gp210 және sp100 реакциясына түседі** және аурудың басқа ағымын көрсетеді. Бауыр жеткіліксіздігі, басқалармен қатар, **gp210 антиденелерін анықтаумен байланысты**. Урсодезоксихол қышқылына ауыспалы реакциясы бар РВС бар емделушілерде аурудың кейінгі ағымында **gp210 немесе sp100 үшін АНА растауы бауыр** трансплантациясымен немесе өліммен байланысты болды.

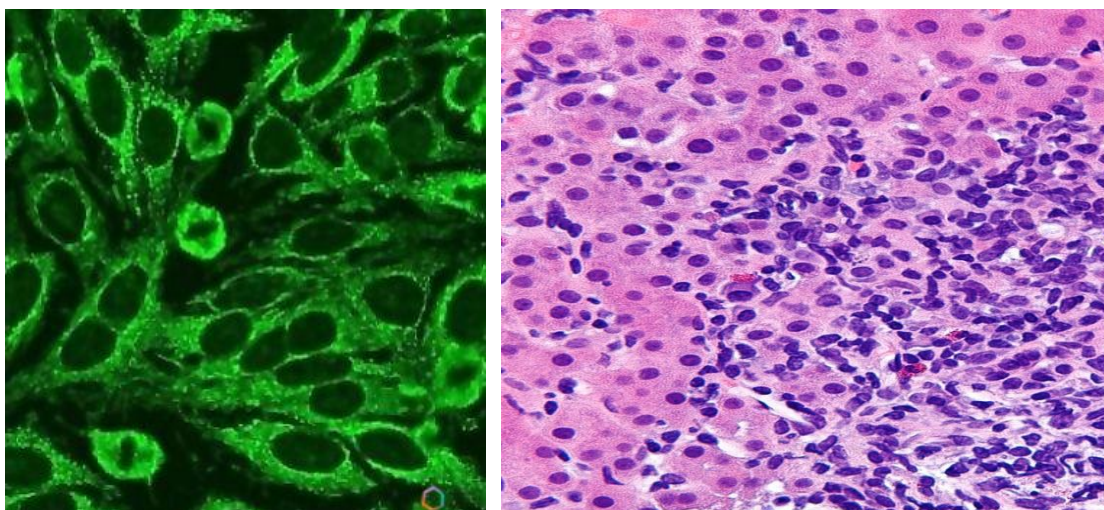
АИГ/АИН бар науқаста антиденелермен әртүрлі реакциялары болуы мүмкін. Белгілі антиденелердің негізінде қазіргі уақытта 3 топшаны бөлу туралы пікірталас жүріп жатыр. АИН 1 типіне тән АНА және ASMA анықтау. 2 типте, керісінше, бауыр мен бүйрек микросомаларына (**LKM 1 антиденелер және LC1 антиденелері анықталады**). 3 типті науқастардан алынған үлгілер тек бауырдың еритін антигеніне **SLA антиденелерін анықтайды**.

Бұл сынақ арнайы антиденелердің болуын немесе жоқтығын тез және дәл анықтауға мүмкіндік беретін құрылғыдан тәуелсіз сынақ жинағы.

Жинақтың сезімталдығы мен ерекшелігі 99%-дан асады.

Нәтиже: әрбір антидене үшін оң немесе теріс.

Аутоиммунды гепатит



15-сурет. Жарқыраудың цитоплазмалық түрі. Кішкентай теңбіл

Жарқырау бөлінеді: - митохондрия - цитоскелет - органеллалар

№32 кесте. Жарқыраудың цитоплазмалық түрі

№	Көрсеткіштер	Негізгі антигендер
---	--------------	--------------------

1	Бауырдың аутоиммунды аурулары	АМА
2	ББХ (бастапқы билиарлы холангит)	M2 -40%
3	Жүйелі қызыл жегі	F -актин-25%
4	Қабыну миопатиялары	RiboP -20%
		<p>Jo GPA - полиангиитпен гранулематоз (бұрынғы Вегенер гранулематозы) және ANCA- ассоциирленген васкулит ца -1 - 10%</p>

Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы. Целиакия ретикулин IgA және IgG антиденелер (ретикулинАнтиденеIgA & IgG , ARA)

Анықтау әдісі: НРИФ

Целиакиямен байланысты аутоиммунды антиденелер (глютенге сезімтал энтеропатия). Сондай-ақ «Антиглиадин антиденелері» және «Эндомизидге антиденелер» сынақтарын қараңыз Ретикулин (гистологиялық термин) - үш өлшемді тор құрылымдарын қалыптастыруға қатысатын фибрилдер - жұмсақ мүшелердің стромасын құрайтын ретикулум, негізінен III типті коллагенді білдіреді.

Целиакия жоғары патогномикалық, антиретикулинді антиденелердің RI типті бүйрек бөлімдерінің перитубулярлы, перигломерулярлы және периваскулярлық талшықтарымен байланысуымен сипатталады.

Глютенді (жарма желімшесінің ақуыз) қабылдау ішектің иммундық қабыну ауруларының (целиакия) немесе глютенге сезімтал энтеропатияның дамуын тудыруы мүмкін, көбінесе генетикалық бейімді адамдарда. Целиакия ауруы үшін эндомизиді (ішек крипттерінің тегіс бұлшықет элементтерін қоршайтын дәнекер тінін) және ретикулинді қоса алғанда, жасушадан тыс матрицалық құрылымдарға аутоиммунды антиденелердің және глиадинге (глютен фракциясы) антиденелердің пайда болуы тән.

Мұндай аутоиммундық жауаптың даму факторларының бірі тіндік трансглютаминаза (глютен алмасуына қатысатын фермент) болып табылады.

Серологиялық тестілеу (қан сарысуында эндомизидге, глиадинге, ретикулинге антиденелерді анықтау) целиакия ауруына клиникалық күдіктену үшін алдын ала скринингтік тексеру және шешуші

диагностикалық сынақ болып табылатын гистологиялық зерттеумен биопсияға сілтеме жасау туралы шешім қабылдау үшін қажет.

Серологиялық сынақтың спецификасы мен сезімталдығын арттыратын сынақтардың комбинациясы қажет (**глиадинге қарсы антиденелер сынағы неғұрлым сезімтал, эндомизий және ретикулинге қарсы антиденелер сынағы нақтырақ**).

2 жасқа дейінгі балаларда тестілеудің ақпараттылығы аз, өйткені оларда целиакия ауруына тән антиденелер әлі дамымауы мүмкін.

Целиакия ауруына тестілеудің шарттары:

1. Целиакия ауруын (глютенге сезімтал энтеропатия) анықтау үшін сынақты қолдану кезінде ережелерді сақтау қажет. Негізгі талап - бұл глютенсіз диетаға ауысар алдында жүргізілуі керек. Егер глютенсіз диета бұрыннан басталған болса, зерттеуге дейін құрамында глютені бар диетаға оралған жөн (тексеру кезінде сынаманың тиісті сезімталдығын қамтамасыз ету үшін пациент кем дегенде бір рет глютені бар тағамды қабылдауы керек) апта).

2. Сынақ сонымен қатар целиакияны емдеуді бақылау үшін қолданылады (глютенсіз диетаны сақтауды бағалау үшін). Бұл жағдайда глютенсіз диетаны жою қажет емес.

№33 кесте. Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануының диагностикасы. Целиакия. Глиадинге антиденелер

Көрсеткіштер (клиникалық көріністер)	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
метеоризм	Анықтамалық мәндер: <1:10 (теріс).	Целиакия
іштің кебуі		Герпетиформды дерматит
диарея		В Крон ауруы
балаларда бой мен салмақ қосудың кешігуі		Буллезды дерматоз
ересектерде салмақ жоғалту		теріс
түсініксіз анемия		сау адамдар
түсініксіз гипокальциемия немесе остеомалация		целиакияны тиімді емдеу - бірнеше ай бойы глютенсіз диета (диета бұзылған кезде антиденелер қайтадан пайда болады және тағамнан глютенді алу)
селективті IgA тапшылығы		
герпетиформды дерматит		

IgA және IgG эндомизиясына антиденелер (Anti-Endomysial Antibody IgA&IgG, EMA)

Эндомизий - тегіс бұлшықет жасушаларын қоршап тұрған борпылдақ дәнекер тін. Генетикалық бейім адамдарда глютенді (жарма глютенінің ақуызы) қолдану жасушадан тыс матрицалық құрылымдарға, соның ішінде эндомизий және ретикулин аутоиммунды антиденелердің пайда болуымен сипатталатын иммундық-делдалдық ішек қабыну ауруларының (целиакия немесе глютенге сезімтал энтеропатия) дамуын тудыруы мүмкін.

Мұндай аутоиммундық жауаптың дамуының маңызды факторы тіндік трансглутаминаза (глютеннің алмасуына қатысатын фермент, тіндік препараттарға зерттеулерде анықталған эндомизий мен ретикулинге антиденелердің негізгі антигендік нысанасы болып табылады).

Серологиялық тестілеу қажет (соның ішінде эндомизийге, глиадинге, ретикулинге антиденелердің болуына қан сынағы, целиакияға клиникалық күдік үшін алдын ала скринингтік зерттеу ретінде пайдалы және шешуші диагностикалық болып табылатын гистологиялық зерттеумен биопсияны жіберу туралы шешім қабылдау үшін қажет).

Серологиялық зерттеудің сезімталдығы мен ерекшелігін арттыратын сынақтардың комбинациясы көмектеседі (глиадинге қарсы антиденелер сынағы неғұрлым сезімтал, эндомизий және ретикулинге қарсы антиденелер сынағы нақтырақ).

Целиакия ауруына күдіктенген кезде де келесі серологиялық сынақ алгоритмі мүмкін: егер глиадинге антиденелер анықталса, эндомизий мен ретикулинге антиденелерді сынау арқылы нәтижені растау.

Жалғыз сынақты таңдаған кезде эндомизийге антиденелерді зерттеуді таңдаған дұрыс.

Жоғарыда атап өтілгендей, 2 жасқа дейінгі балаларды тестілеу аз ақпарат береді, өйткені оларда целиакияға тән антиденелер әлі дамымауы мүмкін.

Целиакия ауруымен байланысты антиденелерді зерттеу целиакия ауруын емдеуді бақылауда да пайдаланылуы мүмкін (тамақтан глютенді алып тастау). Эндомизийге, глиадинге, ретикулинге антиденелер глютенсіз диетаға ауысқаннан кейін бірнеше айдан кейін жоғалады.

1. Целиакияға (глютенге сезімтал энтеропатия) тест міндетті түрде сақталуы керек және глютенсіз диетаға ауысар алдында орындалуы керек. Егер глютенсіз диета бұрыннан басталған болса, зерттеуге дейін құрамында глютені бар диетаға оралған жөн (тексеру кезінде сынақтың тиісті сезімталдығын қамтамасыз ету үшін пациент кем дегенде глютені бар тағамды қабылдауы керек) апта).

2. Сынақты целиакия емдеуді бақылау үшін де қолдануға болады (глютенсіз диетаның сақталуын бағалау үшін). Бұл жағдайда глютенсіз диетаны жою қажет емес.

№34 кесте. Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануының диагностикасы . целиак ауруы Эндомизийге қарсы антиденелер IgA және IgG (Анти - Эндомисиалды Антидене IgA және IgG , ЕМА)

Көрсеткіштер (клиникалық көріністер)	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
метеоризм		целиакия ауруы
іштің кебуі		Герпетиформды дерматит
диарея		
балаларда бой мен салмақ қосудың кешігуі		теріс сау адамдар
ересектерде салмақ жоғалту		
түсініксіз анемия		
түсініксіз гипокальциемия немесе остеомаляция		
селективті IgA тапшылығы		< 1:2,5 - теріс
герпетиформды дерматит		
Целиак ауруы бар науқастардың туыстарының скринингінде қолданылады	> = 1:40 - оң	
Емдеу тиімділігін бақылауға мүмкіндік береді (глютенсіз диетадан бірнеше айдан кейін жоғалады)	1:2, 5 - 1:40 - күмәнді	

Тіндік трансглутаминазаға IgG класты антиденелер (anti-tissuetransglutaminaseIgG, tTGlgG)

Тест маңызды және целиакия ауруын диагностикалау үшін серологиялық зерттеулер кешенінде қолданылады. Целиакияның зертханалық диагностикасында (глютенге сезімтал энтеропатия) тіндік трансглутаминазаға IgA класының антиденелерін анықтау сынағы әдетте ең сезімтал және ерекше скринингтік сынақ ретінде пайдаланылады. Сонымен қатар, целиакия ауруы А класының иммуноглобулиндерінің тапшылығымен байланысты болуы мүмкін болғандықтан, IgA жалпы деңгейін бір уақытта анықтаған жөн. Егер жалпы IgA төмен болса, зертханалық скринингке трансглутаминазаға IgG антиденелерін сынауды қосу керек. Целиакия ауруын диагностикалауға арналған серологиялық зерттеулер кешенінде глиадинге антиденелерді, эндомизийге антиденелерді

зерттеу де қолданылады. Целиакияны диагностикалаудың алтын стандарты - биопсия арқылы аш ішектің шырышты қабатындағы гистологиялық өзгерістерді растау.

Целиакияға (глютенге сезімтал энтеропатия) сынақтан өту керек және ол глютенсіз диетаға ауысар алдында орындалуы керек. Егер глютенсіз диета бұрыннан басталған болса, зерттеуге дейін құрамында глютені бар диетаға оралған жөн (тексеру кезінде сынақтың тиісті сезімталдығын қамтамасыз ету үшін пациент кем дегенде бір апта бойы глютені бар тағамды қабылдауы керек).

1. Сынақты целиакияны емдеуді бақылау үшін де қолдануға болады (глютенсіз диетаның сақталуын бағалау үшін). Бұл жағдайда глютенсіз диетаны тоқтатудың қажет емес.

№35-кесте. Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануының диагностикасы. Целиакия. Тіндік трансглутаминазаға IgG антиденелері (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG IgG)

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
Целиакияға күдіктенгенде серологиялық зерттеулер кешенінде	< 1,0 - теріс >1,0 - 2,0 -	Целиакия
Дерматит herpetiformis диагностикасында зертханалық зерттеулер кешенінде	әлсіз оң; >2,0 - 5,0 - оң; > 5,0 - жоғары оң	Герпетиформды дерматит

Нәтижені клиникалық деректермен және басқа зертханалық зерттеулердің нәтижелерімен бірге бағалау керек.

* Позитивтілік коэффициенті (ПК) пациент үлгісінің оптикалық тығыздығының шекті мәнге қатынасымен анықталады.

ПК – позитивтілік коэффициенті жоғары сапалы иммундық ферментті талдауда қолданылатын әмбебап көрсеткіш.

ПК сынақ үлгісінің оң дәрежесін анықтайды және дәрігерге нәтижені дұрыс түсіндіру үшін қажет. Бұл оңдылық коэффициенті үлгідегі антиденелердің концентрациясымен сызықтық корреляцияланбайды, сондықтан емделушілерді динамикалық бақылау, оның ішінде емнің тиімділігін бақылау үшін ПК қолдану ұсынылмайды.

Тіндік трансглутаминазаға IgA класы антиденелер (anti-tissue transglutaminase IgA, tTG IgA)

Бұл скринингтік тест целиакияны диагностикалау үшін қолданылады. Глютенге сезімтал энтеропатия (целиакия) белгілі бір дәнді дақылдарда (бидай, кара бидай, арпа) көп мөлшерде кездесетін глютен белогы глютенді қорыту қабілетсіздігімен сипатталады, бұл созылмалы қабынуға және аш

ішектің шырышты қабығының зақымдалуына әкеледі. Бұл патология генетикалық бейімді балалар мен ересектерге тән. Қазіргі уақытта бұл патологиялық жағдайдың жиі диагноз қойылмағаны анықталды.

Ең жиі кездесетін клиникалық көріністерге ересектер жатады

- диарея
- темір тапшылығы анемиясы;

балаларда

- диарея
- іштің кебуі,
- дамудың артта қалуы.

Сирек кездесетін көріністер мыналарды қамтуы мүмкін:

- қайталанатын афтозды стоматит,
- іштегі қайталанатын ауырсыну,
- стеаторея,
- фолат тапшылығы анемиясы,
- остеопения немесе остеопороз,
 - К витаминінің тапшылығы
 - бауыр ферменттерінің жоғарылауы,
 - тромбоцитоз (гипоспления),
 - артралгия немесе артропатия,
 - полинейропатия,
 - созылмалы шаршау,
 - мазасыздық немесе депрессия
 - алопеция,
 - қайталанатын жүктілікті аяғына дейін жеткізбеу,
 - бедеулік,
 - өсудің тежелуі
 - жыныстық жетілудің кешігуі

Көбінесе глютенді-сезімтал энтеропатиямен үйлескенде герпетиформды дерматит, иммуноглобулин А тапшылығы, аутоиммундық бұзылулар (1 типті қант диабеті, аутоиммунды қалқанша безінің аурулары, Шегрен синдромы, микроскопиялық колит, ревматоидты артрит), Даун синдромы, I'g.A синдромы сияқты патологиялық жағдайлар байқалады.

Мүмкін, патологиялық бірлестіктер патологиялық жағдайлардың қосымша спектрін қамтуы мүмкін. Тіндік трансглутаминаза көптеген мүшелерде кең таралған фермент екені дәлелденді. Бұл протеин целиак ауруындағы аутоиммундық реакцияның негізгі антигендік нысанасы болып табылады. Глиадинді (глютеннің құрамдас бөлігі) ішектің шырышты қабаты жасушаларының тіндік трансглутаминазасы арқылы модификациялау осы патологияда Т-жасушаларының аутоиммундық реакциясын қоздыруда шешуші рөл атқарады. Тіндік трансглутаминазаға IgA антиденелерін зерттеу целиакия мен герпетиформды дерматиттің зертханалық диагностикасында қолданылатын сезімтал және ерекше скринингтік сынақ болып табылады. IgA антиденелерінің концентрациясы аурудың

белсенділігімен корреляцияланады, тест глютенсіз диетаны сақтауды бақылауды қоса алғанда, бақылау үшін пайдаланылуы мүмкін. Целиакия скринингінде тіндік трансглутаминазаға антиденелерге арналған сынақтардың сезімталдығы 85-98%, ерекшелігі 95-99% деп бағаланады. Целиакия IgA тапшылығымен байланысты болуы мүмкін болғандықтан, жалпы иммуноглобулин А деңгейін қатар зерттеу керек. Егер жалпы IgA концентрациясы төмен болса, зертханалық скрининг IgG антиденелерін, тіндік трансглутаминаза IgG антиденелерін, антиденелерді зерттеумен толықтырылуы керек. IgA кластарының, IgG глиадинге, сынама – эндомизийге жалпы IgA және IgG антиденелері). Целиакияны диагностикалаудың алтын стандарты биопсия кезінде аш ішектің шырышты қабатындағы гистологиялық өзгерістерді растау болып табылады. Кейбір емделушілерде тіндік трансглутаминазаға қарсы IgA оң болуы мүмкін, бірақ эндомизиялы немесе антиглиадин IgA үшін теріс болуы мүмкін, бұл жалған оң немесе ерте ауруды көрсетуі мүмкін. Оң серологиялық сынақ, бірақ теріс биопсия зерттеуге дейінгі глютенсіз диетаны, жасырын немесе ерте энтеропатияны көрсетуі мүмкін. Егер глютенсіз диета бұрыннан басталған болса, зерттеуді бастамас бұрын глютенсіз диетаға қайта оралған жөн. Егер серологиялық зерттеулер теріс болса, бірақ целиак ауруы әлі де күдіктенсе (диарея, стеаторея, салмақ жоғалту және т.б.), биопсия ақталған.

Анықтау шегі: 0.6 отн. ед/мл-200 отн. ед/мл

1. Целиакияны (глютенге сезімтал энтеропатия) анықтау үшін тестті пайдаланған кезде оны глютенсіз диетаға ауысар алдында орындау керек. Егер глютенсіз диета бұрыннан басталған болса, зерттеуге дейін құрамында глютені бар диетаға оралған жөн (тексеру кезінде сынаманың тиісті сезімталдығын қамтамасыз ету үшін пациент кем дегенде бір рет глютені бар тағамды қабылдауы керек) апта.

2. Сынақты целиакияны емдеуді бақылау үшін де қолдануға болады (глютенсіз диетаның сақталуын бағалау үшін). Бұл жағдайда глютенсіз диетаны тоқтату қажет емес.

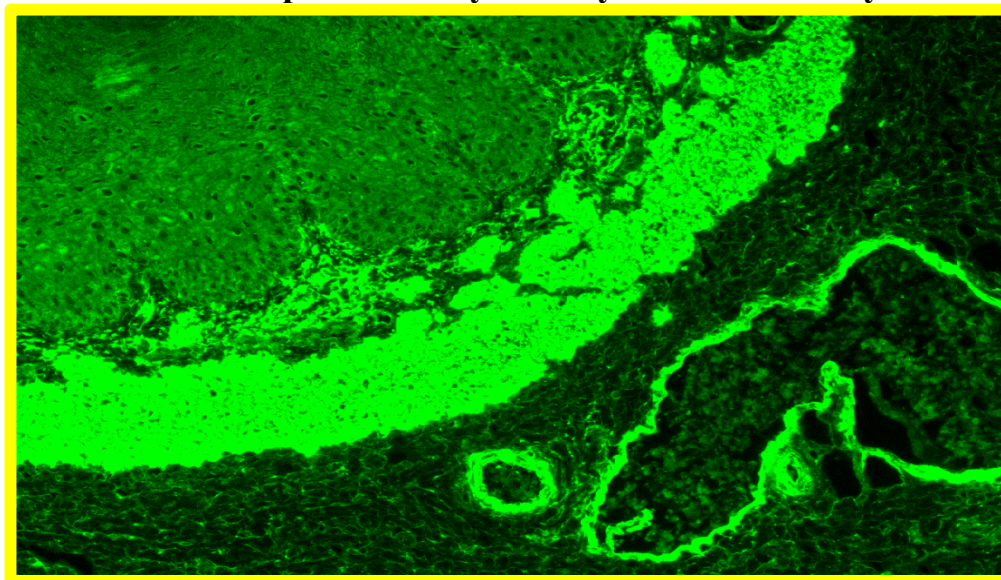
№36-кесте. Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануының диагностикасы. Целиакия. Тіндік трансглутаминазаға қарсы IgA класы антиденелер (anti-tissuetransglutaminaseIgA, tTGlgA)

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
Целиакияға күдік болған кезде скринингтік зерттеулер	< 20 рел. U/мл (теріс).	Целиакия
Процесс белсенділігін бақылау, глютенсіз диетаны бақылау		Герпетиформды дерматит
Герпетиформалы дерматит диагностикасы		

--	--	--

Нәтижені түсіндіру. Тіндік трансглутаминазаға антиденелерге арналған сынақтардың ерекшелігі 95-99% (жалған-оң көрсеткіш 1-5%), сезімталдық - 85-98% (жалған-теріс көрсеткіш 2-15%) деп бағаланады.

Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы.



16-сурет. Целиакия

IgA және IgG ретикулинине антиденелер (Reticulin Antibody IgA&IgG, ARA)

Целиакиямен байланысты аутоиммунды антиденелер (глютенге сезімтал энтеропатия). Ретикулин (гистологиялық термин) - үш өлшемді тор құрылымдарының түзілуіне қатысатын фибрилдер - жұмсақ мүшелердің стромасын құрайтын ретикулума, негізінен III типті коллагенді білдіреді.

Целиакия үшін жоғары патогномониялық антиретикулинді антиденелердің RI типі

Тесттердің комбинациясы серологиялық сынақтың ерекшелігі мен сезімталдығын арттырады:

глиадинге антиденелердің сынағы көбірек сезімтал,

эндомизиум мен ретикулинге антиденелерді анықтауға арналған сынақтар нақтырақ

IgA және IgG эндомизийге антиденелер (Anti-EndomysialAntibodyIgA&IgG, EMA)

Тіндік трансглутаминазаға IgG класты антиденелер (anti-tissuetransglutaminaseIgG, tTGIgG)

Тіндік трансглутаминазаға IgA класты антиденелер (anti-tissuetransglutaminaseIgA, tTGIgA)

Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы.

Нәжістегі кальпротектин (FecalCalprotectin)

Кальпротектин, ішектің қабыну ауруларының биомаркері, нейтрофильді гранулоциттердің өнімі болып табылады, оның нәжісте болуы ішек қабырғасының зақымдануын көрсетеді. Осы түрдегі басқа ақуыздарға лактоферрин, лизоцим, эластаза, миелопероксидаза және кальпротектин жатады. Олардың ішінде лактоферрин мен калпротектин ең тұрақты және микроорганизмдердің протеазаларымен баяу ыдырайды, бұл олардың нәжістегі концентрациясын зерттеуді диагностикалық мақсатта пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл ақуыздар «нәжістің қабынуының» биомаркерлері деп аталады. Кальпротектин - ақуыз молекулалық салмағы 36 kDa, құрамында кальций және мырыш иондары бар және *in vitro* бактериостатикалық және фунгицидтік әсері бар. Ол нейтрофилдердің цитоплазмасындағы ақуыздың 60% құрайды, моноциттер мен тін макрофагтарында төмен концентрацияда болады. Кальпротектиннің нәжістегі синтезі нейтрофилдердің ішек тесігіне түсуін көрсетеді, бұл индий-111 таңбаланған гранулоциттердің экскрециясын бағалаумен фекальды калпротектин концентрациясын зерттеу нәтижелерінің жоғары корреляциясымен расталады. Ішек қабырғасынан қан кету нәжістегі калпротектин концентрациясына аздап әсер етеді және оның концентрациясын 10 мкг/г-нан аспайды. Нәжістегі калпротектин концентрациясының 120 мкг/г жоғарылауы ішектің қабыну аурулары бар науқастардың 90%-дан астамында бастапқы диагноз сатысында байқалады.

Нәжістегі калпротектинді анықтау тітіркенген ішек синдромы бар науқастарды асқазан-ішек торабының зақымдануының органикалық себептері бар науқастардан ажыратуға мүмкіндік береді.

Кальпротектиннің орташа жоғарылауы шырышты қабықтың зақымдануында (соның ішінде целиакия, лактаза тапшылығы, аутоиммунды гастрит), айтарлықтай жоғарылауы ішектің қабыну ауруларында, асқазан-ішек торабының бактериялық инфекцияларында, дивертикулаларда және онкологиялық ауруларда, стероидты қабынуға қарсы препараттарды үнемі қолданғанда.

Жаңа туған кезде, сондай-ақ жас балаларда кальпротектин концентрациясы ересектерге қарағанда орта есеппен жоғары.

Нәжістегі калпротектин өзінің төмен ерекшелігіне байланысты Крон ауруын диагностикалаудың аспаптық әдістерін алмастыра алмайды. Гистологиялық зерттеу диагноздың «алтын стандарты» болып табылады, эндоскопиялық бейнелеу әдістерінің комбинациясы учаскілердің локализациясын және ішектің зақымдану дәрежесін нақтылауға мүмкіндік береді. Крон ауруында фекальды калпротектинді зерттеудің артықшылығы оның жоғары концентрациясы эндоскопиялық және/немесе гистологиялық зерттеулер үшін қол жетімді емес жіңішке ішектің сегменттік зақымдалуын көрсетуі мүмкін.

Көбінесе нәжістегі кальпротектин концентрациясы гистологиялық және эндоскопиялық аурудың белсенділігімен тікелей байланысты.

Нәжістегі калпротектин деңгейінің тұрақты жоғарылауы терапияның тиімсіздігін көрсетуі мүмкін, ал бақылау динамикасында кальпротектин мазмұнының жоғарылауы аурудың өршу ықтималдығын көрсетуі мүмкін.

Ішек ауруларын диагностикалауда фекальды кальпротектинді сынау және нақты шағымдары бар науқастарда нәжістің жасырын қанын сынау колоноскопия қажеттілігін көрсетеді.

Анықтау шегі: 10 – 1800 мкг/г

№37-кесте. Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы. Нәжістегі кальпротектин (FecalCalprotectin)

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Көтерілу
ішек қабырғасының органикалық (қабыну) өзгерістері мен функционалдық бұзылыстарының дифференциалды диагностикасы	1 жылға дейін - <500 мкг/г; 1-4 жаста <150 мкг/г; 4-65 жас <50 мкг/г;	Крон ауруы және ойық жаралы колит
ішектің қабыну ауруларының белсенділігін кешенді диагностикалау және бағалау	65 жастан жоғары <100 мкг/г.	Асқазан-ішек торабының бактериялық инфекциялары
ойық жаралы колит және Крон ауруы кезіндегі терапияны бақылау		Дивертикула және қатерлі ісік
колоноскопия қажеттілігін бағалау кезінде нәжістің жасырын қанын сынаумен бірге		Қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды қабылдау
стероидты емес қабынуға қарсы препараттарды қолданумен		қабыну зақымдануы , аутоиммунды гастрит, дивертикулит және т.б.

байланысты энтеропатия		
---------------------------	--	--

Анықтамалық шекте <50 мкг/г, жоғары нәтижелерді интерпретациялау: 50-200 мкг/г қалыпты жоғарылау болып табылады, бұл стероидты емес қабынуға қарсы препараттардан, дивертикулиттен және ремиссиядағы ішектің қабыну ауруларымен туындаған органикалық зақымдануды көрсетуі мүмкін. Сондай-ақ әлсіз иммундық жауап туралы, бұл жағдайда динамикалық бақылау ұсынылады;

200 мкг/г жоғары – айқын көтерілу. Ішектің қабыну ауруы болуы мүмкін.

Протеин жоғалтатын энтеропатия Нәжістегі альфа-1-антитрипсин (Alpha-1-Antitrypsin, Feces)

Сынақ ақуызды жоғалтатын энтеропатияны диагностикалау үшін ішекте ақуыздың жоғалуын бағалау үшін қолданылады.

Альфа-1-антитрипсин (А1АТ) қан сарысуы ақуыздарының альфа-1 фракциясының негізгі компоненті болып табылады, мұнда оның концентрациясы 1-2 г/л құрайды. А1АТ негізінен бауыр жасушаларында, сонымен қатар ішек макрофагтары, моноциттер және эпителий жасушаларында өндіріледі. Ол сериндік протеазалардың негізгі ингибиторы болып табылады. Сонымен, А1АТ нейтрофильді эластазаның негізгі ингибиторы болып табылады және қабыну процестері кезінде осы ферменттің қабыну аймақтарындағы белсенділігін төмендету үшін шығарылады, сонымен қатар басқа сериндік протеазаларды (трипсин мен химотрипсин, плазмалық коагуляция жүйесінің протеиназалары және т.б.) тежейді.

Нәжістегі альфа-1-антитрипсинді анықтау шырышты қабаттың күйін және ішектегі ақуыздың жоғалуын бағалау үшін қолданылады. Сарысу ақуыздарының көпшілігі ішекке түскен кезде ас қорыту ферменттерінің әсерінен жылдам ыдырайды. А1АТ молекулалары протеолитикалық ферменттерді тежейтін бірегей функциясына байланысты, протеазаларға өте төзімді және басқа сарысу ақуыздарынан айырмашылығы, ішек құрамында өзгеріссіз қалады. Нәжістегі А1АТ қалдық концентрациясы ақуыздың жоғалуымен энтеропатияның симптомдық кешенімен біріктірілген бірқатар патологиялық жағдайларда ішек тесігінде қан ақуыздарының болуының сенімді белгісі болып табылады (қан плазмасы ақуыздарының лимфа тамырлары арқылы ішек тесігіне шамадан тыс жоғалуы немесе қабыну процесімен өзгертілген шырышты қабық арқылы).

Протеинді жоғалтатын энтеропатиямен байланысты болуы мүмкін:

- аллергиялық энтеритпен,
- бактериялық,
- вирустық,
- паразиттік этиология;
- целиакия
- асқазан-ішек торабының шырышты қабығының эрозиялары мен жаралары,
- карцинома,
- лимфа жолдарының бітелуі,
- лимфа тамырларының зақымдануы немесе аномалиясы

№38-кесте. Нәжістегі Альфа-1-антитрипсиннің диагностикасы (Альфа-1-Антитрипсин, Нәжіс) – протенді жоғалтатын энтеропатия

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру
созылмалы диарея	<250 мг/л.	өңештің, асқазанның, он екі елі ішектің эрозиясы мен ойық жарасы, гипертрофиялық гастрит
Абдоминалды ауырсыну		энтерит, аллергиялық энтерит, ойық жаралы еүноилеит, Шонлейн-Генох пурпурасы, целиакия
Прогрессивті салмақ жоғалту		псевдомембранозды колит, ойық жаралы колит, цитомегаловирусты энтерит, құрт инвазиясы
Ісіну синдромы бар гипоальбуминемия		шырышты қабықтың ісіктері, карциноидты, Капоши саркомасы
Гипонатриемия		амилоидоз, туберкулездегі лимфа обструкциясы, саркоидоз, ретроперитонеальді фиброз
Анемия синдромы		асцитпен жүрек жеткіліксіздігі
Гиповитаминоз		стероидты емес қабынуға қарсы препараттардан немесе химиотерапиядан туындаған энтеропатия

Ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына антиденелер, жалпы IgG және IgA (ұйқы безінің экзокринді бөлігіне антиденелер, Autoantibodies against Exocrine Pancreas, Pancreatic Antibodies, PAB)

Крон ауруымен байланысты антиденелерді анықтау.

Ұйқы безінің ацинарлы жасушалары оның экзокриндік қызметін қамтамасыз етуге қатысады – ішекке бөлінетін ас қорыту ферменттерінің түзілуі. Жанама флюоресценция арқылы анықталған ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына антиденелер ішектің қабыну ауруларымен клиникалық түрде байланысты және Крон ауруына тән.

Ішектің қабыну ауруларында ұйқы безінің экзокринді бөлігінің антигендеріне антиденелердің пайда болу себептері қазіргі уақытта жақсы зерттелмеген. Панкреатит пен мұндай антиденелердің пайда болуы арасындағы байланыс табылған жоқ, жедел немесе созылмалы панкреатиті бар науқастарда мұндай антиденелер анда-санда ғана анықталады (олардың титрі мұндай жағдайларда Крон ауруына қарағанда әлдеқайда төмен). Сонымен қатар, ұйқы безінің ацинарлы жасушаларының антигендері ішектің ас қорыту сөлінің қалыпты құрамдас бөлігі болып табылатыны, асқазан безінің ас қорыту ферменттерінің секрециясы кезінде оған түсетіні дәлелденді. Олардың ішінде GP 2 гликопротеині (ацинарлық жасушаның экскреторлық түйіршік мембранасының ақуызы) Крон ауруымен байланысты панкреатикалық ацинарлық жасуша антиденелерінің негізгі антигені ретінде анықталды. Ұйқы безінің центроацин жасушаларының GP2 антигеніне антиденелер). Салыстырмалы түрде жақында бұл ақуыздың экспрессиясы ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына ғана тән емес екендігі анықталды. Биопсия материалын пайдаланған зерттеулер GP2 мРНК транскрипциясын және Крон ауруы бар науқастардың тоқ ішектерінің қабыну аймақтарында GP 2 экспрессиясының жоғарылауын көрсетті, бұл GP 2 спецификалық антиденелердің бұл ауру патогенезіндегі ықтимал рөлін зерттеуге қосымша қызығушылық тудырды.

Ұйқы безінің экзокринді бөлігіне антиденелер орта есеппен Крон ауруы бар науқастардың 39%-ында (аурудың ұзақтығы екі жылдан астам - 50% жағдайда), салыстырмалы түрде жас пациенттерде біршама жиі кездеседі. Ұйқы безінің центроацинарлық жасушаларына антиденелерді асқазан-ішек торабының басқа ауруларында анықтауға болады. Крон ауруы бар емделушілер сондай-ақ қалыпты ішек флорасына төзімділіктің жоғалуымен және қалыпты ішек флорасының антигендеріне тұрақты сәйкессіз иммундық жауаптың болуымен сипатталады (№№1335, 1336 сынақтарды қараңыз Сахаромицеттер, ASCA , IgG және IgA антиденелер). ASCA және PAB анықтау Крон ауруын диагностикалау процесіне пайдалы қосымша болып табылады. Дегенмен, осы серологиялық зерттеулердің нәтижелері ғана диагноз қою үшін негіз болып табылмайды және оларды клиникалық, эндоскопиялық, радиологиялық зерттеу және гистологиялық бағалау нәтижелерімен бірге қарастырған жөн.

№ 39-кесте. Ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына антиденелер, барлығы IgG және IgA

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
Ішектің қабыну аурулары бар науқастарды бағалау		Крон ауруы
Крон ауруына күдікті		
Мальабсорбция, салмақ жоғалту		

Нәтижелерді интерпретациялау: экзокринді ұйқы безіне антиденелерді анықтау ішектің қабыну ауруларының жоғары ықтималдығын көрсетеді және тереңдетілген клиникалық және аспаптық тексеруді қажет етеді. Басқа (клиникалық, эндоскопиялық, гистологиялық, серологиялық) белгілермен біріктірілген ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына антиденелерді анықтау Крон ауруын диагностикалауға мүмкіндік береді.

Ұйқы безінің центрoацинарлық жасушаларының GP 2 антигеніне IgG және IgA кластарының антиденелері (Anti -GP 2, IgG , IgA)

Крон ауруымен байланысты антиденелерді анықтау.

2 типті гликопротеин (GP2) ұйқы безінің ацинарлы жасушаларының экскреторлық түйіршіктерінің мембранасындағы сандық басым ақуыз болып табылады. Бірқатар зерттеулерде бұл протеин Крон ауруымен байланысты ұйқы безіне қарсы антиденелер үшін негізгі антиген болып табылатыны атап өтілді (Ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына антиденелер).

Ішектің қабыну ауруларында GP2 антиденелерінің пайда болу себептері жеткілікті зерттелмеген. Ұйқы безі ферменттерінің бөліну процесінде ұйқы безі шырынының қалыпты құрамдас бөлігі болып табылатын GP2 олармен бір мезгілде Тамм-Хорсфалл ақуызана жоғары құрылымдық гомологиясы бар GP2 ішектегі бактериялық фимбриалармен байланысу арқылы ұқсас қорғаныс антибактериалды функцияны орындайтыны көрсетілген. Ұйқы безінің ацинарлы жасушалары GP2 экспрессиясының ерекше орны болып табылмайды. Жақында бұл ақуыздың ішектің М-жасушаларының апикальды мембранасындағы экспрессиясының анықталуы, сонымен қатар GP2 мРНҚ транскрипциясының және биопсиялық үлгілерде GP2 экспрессиясының жоғарылауының анықталуы Крон ауруы бар науқастарда ішектің қабыну ошақтары, ішекте патологиялық процестің локализациясы бар асқазан безінің антигеніне аутоантиденелердің бұрын түсініксіз байланысы үшін ықтимал түсініктеме береді.

IgG және IgA класты GP2 антиденелері Крон ауруы бар науқастардың 30-35%-ында осы патологияға тән сахаромицеттерге антиденелердің болуына қарамастан анықталуы мүмкін (Сахаромицеттер, ASCA , IgG және IgA). Бұл маркерлерді біріктіріп қолдану зертханалық зерттеулердің сенімділігін арттырады және пациенттердің 60-70%-ында осы аурудың серологиялық белгілерін анықтауға мүмкіндік береді.

GP2 антиденелер жас пациенттерде кездеседі. Бұл антиденелердің болуы аурудың жеке түрімен байланысын көрсетеді. Крон ауруында GP2 антигеніне антиденелер перианальды жиі қабынуы бар аурудың стриктуралық түрі илиоколитте белгіленеді.

Крон ауруынан айырмашылығы, мұндай антиденелер ойық жаралы колиті бар науқастарда сирек кездеседі (жағдайлардың 8%-нан азы). Анти - GP2 асқазан-ішек торабының кейбір басқа ауруларында, соның ішінде белсенді целиакияда, сондай-ақ сау адамдардың 3% -ында байқалуы мүмкін.

Көрсеткіштер:

- Ішектің қабыну аурулары бар науқастарды тексеру.
- Крон ауруына күдік.
- Мальабсорбция, салмақ жоғалту, витамин тапшылығы, темір тапшылығы.

№40 кесте. Нәтижелерді интерпретациялау:

GP2 IgA класына антиденелер	<ul style="list-style-type: none"> • <5 Бірл./мл – антиденелер анықталмады • 5-10 Бірл./мл - антиденелердің шекаралық мазмұны • > 10 Бірл./мл – антиденелердің диагностикалық деңгейі
GP2 класс IgG антиденелер	<ul style="list-style-type: none"> • <10 Бірл./мл – антиденелер анықталмады • 10-15 Бірл./мл - шекаралық антидене мазмұны • > 15 Бірл./мл – антиденелердің диагностикалық деңгейі

IgG және/немесе IgA кластарының GP2 антиденелерін анықтау ішектің қабыну ауруларының жоғары ықтималдығын көрсетеді және тереңдетілген клиникалық және аспаптық тексеруді қажет етеді .

Басқа (клиникалық, эндоскопиялық, гистологиялық, серологиялық) белгілермен біріктірілген анти-GP2 анықтау Крон ауруын диагностикалауға мүмкіндік береді. Крон ауруында GP2 антигеніне антиденелер көбінесе перианальды қабынуы бар аурудың стриктуралық түрі илиоколиті бар жас науқастарда анықталады.

ASCA (*Saccharomyces cervisiae* Ig A және IgG антиденелері – Крон ауруы мен ойық жаралы колиттің дифференциалды диагностикасы.

Ішектің құтыша тәрізді жасушаларына IgA және IgG кластарының антиденелері, жалпы Anti-Intestinal Goblet Cells Antibodies, GAB, IgA, IgG, Total)

Ойық жаралы колитпен байланысты антиденелерді анықтау.

Ішектің құтыша тәрізді жасушалары ішек жолының барлық бөліктерінде кездеседі, бірақ олардың ең көп саны тік ішекте, әсіресе тоқ ішектің крипталарында болады. Бұл жасушалардың негізгі қызметі муциндерді - гель түзуге қабілетті жоғары молекулалық гликопротеидтерді өндіру болып табылады. Ішек муциндері шырыштың беткі қабатын

құрайды, ол ішек тесігіндегі мазмұнның өтуін жеңілдетеді және сонымен бірге оның шырышты қабығын ішек мазмұнының физикалық және химиялық факторларынан және потенциалды қоздырғыштардың енуінен қорғау қызметін атқарады.

Ішектің құтыша тәрізді жасушаларына айналмалы антиденелердің болуы ішектің қабыну ауруымен байланысты. Бұл антиденелер спецификалық емес ойық жаралы колитке (15-28% жағдайда) тән және Крон ауруы мен ішектің басқа ауруларында немесе сау адамдарда өте сирек кездеседі. Бұл антиденелердің негізгі нысанасы - ішектің құтыша тәрізді жасушалары шығаратын муцин (антигендік эпитоптар өзек ақуызында да, муциннің көмірсутекті компоненттерінде де кездеседі).

Ойық жаралы колит кезінде патогенетикалық маңызды аутоиммундық процестерге ішектің құтыша тәрізді жасушаларына антиденелер қатысуы мүмкін. Бұл жасушалардың локализациясы макро- және микроскопиялық түрде осы аурудағы зақымданулардың локализациясымен сәйкес келеді, гистологиялық жағынан құтыша тәрізді жасушаларының санының азаюы байқалады, муцин мөлшерінің төмендеуі байқалады. Бірақ бұл антиденелердің тоқ ішектегі патологиялық процестің дамуындағы негізгі рөлі оларды анықтаудың салыстырмалы түрде төмен жиілігін ескере отырып, күмәнді. Олардың пайда болуы қосалқы құбылыс болуы мүмкін.

Ойық жаралы колитпен байланысты басқа антиденелер нейтрофилді цитоплазмаға антиденелерді (нейтрофилді цитоплазмаға антиденелер, АНЦА, IgA, IgG) қамтиды, бірақ олардың ерекшелігі аздау. Ішектің қабыну ауруларын диагностикалауда серологиялық зерттеулер қосымша құрал ретінде қолданылады, олардың нәтижелері тек ойық жаралы колит диагностикасы үшін негіз бола алмайды және клиникалық, эндоскопиялық, рентгенологиялық зерттеу және гистологиялық бағалау әдістерінің нәтижелерімен бірге қарастырылуы керек.

Құтыша тәрізді жасушаларға айналымдағы антиденелердің болуы сирек ауруда, аутоиммунды энтеропатияда да атап өтілді, ол емдеуге жатпайтын диареямен, қабынумен және жіңішке ішектің шырышты қабығындағы гистологиялық өзгерістермен (құтыша тәрізді жасушалар санының төмендеуімен және ворсиналардың семуімен) сипатталады, энтероциттерге айналымдағы антиденелердің болуы және басқа аутоиммунды аурулар мен полиэндокринопатияға бейімділік.

Соңғы тамақтан кейін 4 сағаттан кейін шыдау жақсырақ, міндетті талаптар жоқ.

№41-кесте. Ішектің құтыша тәрізді жасушаларына IgA және IgG класты антиденелері, жиыны

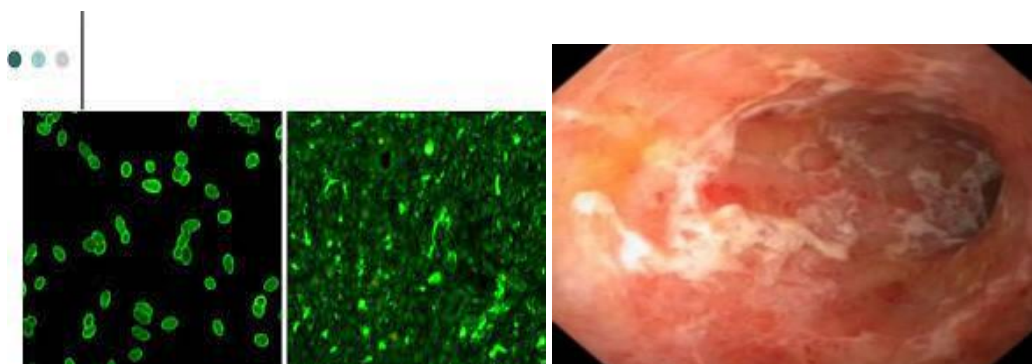
Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
Ішектің қабыну аурулары бар науқастарды бағалау		

		Телімсіз (спецификалық емес) ойық жаралы колит
Телімсіз (спецификалық емес) ойық жаралы колитке күдік	титр 1:10-нан аз	Аутоиммунды энтеропатия
Аутоиммунды энтеропатияға күдік		
Мальабсорбция, салмақ жоғалту, витамин тапшылығы, түсініксіз темір тапшылығы		
Аутоиммунды аурулары, соның ішінде аутоиммунды полиэндокринопатиясы бар науқастарды кешенді тексеру		

Нәтижелерді түсіндіру: ішектің құтыша тәрізді жасушаларына антиденелер титрінің жоғарылауы ішектің қабыну ауруларының жоғары ықтималдығын көрсетеді. Ішектің құтыша тәрізді жасушаларына антиденелерді басқа (клиникалық, эндоскопиялық, гистологиялық, серологиялық) белгілермен бірге анықтау ойық жаралы колит немесе аутоиммунды энтеропатияны диагностикалауға көмектеседі.

Өндірушінің деректері бойынша қолданылатын сынақ жүйесінің клиникалық сезімталдығы (ойық жаралы колиті бар науқастар тобында белгіленген) 28% құрайды, клиникалық ерекшелігі (сау донорлар тобында белгіленген) 100% жақындайды.

**Асқазан-ішек торабының аутоиммунды зақымдануы
Анықтау әдісі - нРИФ үшін субстраттар комбинациясы
Крон ауруындағы аутоантиденелер**



17-сурет Крон ауруы

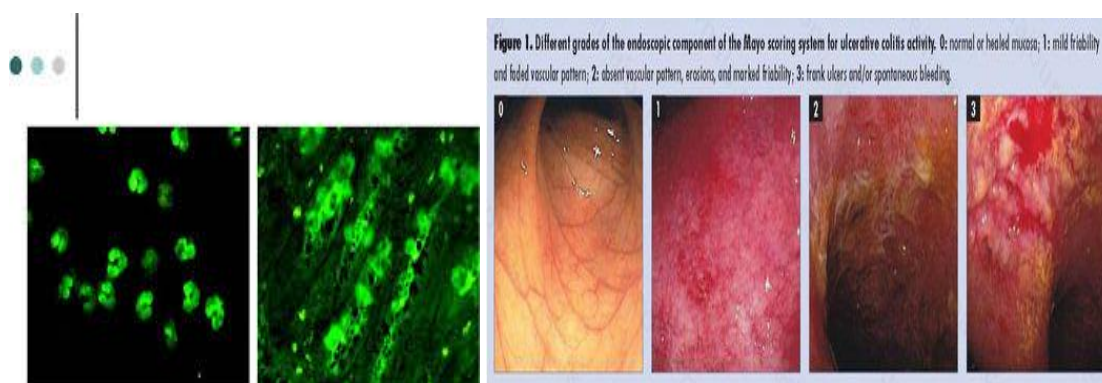
№42 кесте. Крон ауруындағы аутоантиденелер

№	Аутоантиденелер
1	Saccharomyces cerevisiae-ке антиденелер
2	Ұйқы безінің центроацинарлық жасушаларына антиденелер

№43-кесте. Saccharomyces полисахаридтеріне антиденелер cerevisiae (ASCA) және ұйқы безінің центроацинарлық жасушаларына антиденелер

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер	Түсіндіру Оң
Ішектің қабыну аурулары бар науқастарды бағалау	титр 1:10 кем	Крон ауруы
Крон ауруына күдікті		
Мальабсорбция, салмақ жоғалту, витамин тапшылығы, темір тапшылығы		

Спецификалық емес ойық жаралы колиттегі аутоантиденелер



18-сурет. Бейспецификалық ойық жаралы колит

№44-кесте. Спецификалық емес ойық жаралы колиттегі аутоантиденелер

№	Аутоантиденелер
1	Нейтрофилге қарсы цитоплазмалық антиденелер, пАНЦА, донорлық нейтрофилдер

2	ASCA (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> Ig A және IgG антиденелері – Крон ауруы мен ойық жаралы колиттің дифференциалды диагностикасы)
3	Ішек құтыша тәрізді жасушаларына IgA және IgG антиденелері
4	Ойық жаралы колитпен байланысты антиденелерді анықтау

Нейтрофилді цитоплазмаға қарсы антиденелер (АНЦА) UC және склерозды холангитте кездеседі, бірақ ТОЖК (миелопероксидаза) және PR3 (3 протеиназа) реакциясына түспейді.

2.8 Аутоиммунды неврологиялық аурулар.

№45-кесте. Полиневритке егжей-тегжейлі тексеру, кешенді зерттеу мыналарды қамтиды:

Жоқ.	Аутоантиденелер
бір	HEp-2 жасушалық желісіндегі антинуклеарлық фактор (АНФ)
2	ANA-срин, 12 антинуклеарлық аутоантиденелер (dsDNA, Nucleosomen, Sm, PO, Histon, RNP, SS-A/Ro60, SS-A/Ro52, SS-B/La, Scl-70, CENP-B, Jo-1)
3	IgG және/немесе Ig M антиденелерін сапалы анықтау (anti-GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b,GT1b).

Перифериялық жүйке жүйесінің қабыну нейропатиялары жеңіл шаршаудан тыныс алу жеткіліксіздігі мен жүректің тоқтауына дейінгі кең ауқымды клиникалық симптомдармен сипатталады. Перифериялық жүйке жүйесінің ауруларында соңғы уақытта ганглиозидтерге антиденелерді анықтау жағдайларының көбеюі анықталды. Ганглиозидтер қышқыл гликолипидтер болып табылады, олар жасуша мембранасының бір бөлігі болып табылады және ОЖЖ мен ПНС-да кездеседі. Ганглиозидтерге ұқсас құрылымдар микроорганизмдердің бетінде кездеседі, осылайша қабыну полиневропатиясы жиі өткен инфекциялардың нәтижесінде пайда болады, мысалы, инфекция туындаған микроорганизмдер арқылы *Campylobacter jejuni*, CMV, вирус Epstein-Barr, *Mycoplasma*, *Haemophilus influenzae*, Pfaiffer таяқшасы. Ганглиозидті құрылымдардың қоздырғыштарына антиденелер сүйек кемігімен немесе жүйке талшықтарының ганглиозидтерімен айқаспалы реакцияға түсіп, кейінгі демиелинизациямен қабынуды күшейте алады.

№46-кесте. Келесі антиденелер перифериялық нейропатияларға тән ретінде сипатталған

Гийен-Барре синдромы (GBS)	GM1, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b	IgM (IgG)
Миллер-Фишер синдромы (MFS)	GQ1b, G T1a	IgG
Мультифокальды моторлы нейропатия (MMN)	GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b	IgM
Созылмалы қабыну демиелинизациялық полинейропатия	GM2, GM3, GD1a, GD1b	IgM
Созылмалы атаксиялық нейропатия (CANOMAD)	GM3, GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b	IgM
Жедел атаксиялық сенсорлық нейропатия	GD1b, GD3	IgG
Жедел моторлы аксональды нейропатия (AMAN)	GM1, GD1a	IgG
IgM - парапротеинемиялық демиелинизациялаушы нейропатия	Сульфатидтер	IgM (IgG)

IgG және/немесе Ig M антиденелерін диагностикалауға арналған тест (anti-GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b,)

Миастения грависінің диагностикасы, ацетилхолиндік рецепторларға антиденелер (AChR)

Қатты фазалық ИФА әдісімен адам сарысуындағы ацетилхолиндік рецепторға (AChRAK) антиденелерді сандық анықтау. Ацетилхолиндік рецепторға антиденелер миастения грависі бар науқастарда жүйке-бұлшықет берілісінің сәтсіздігіне жауап береді. Бұл ауруды диагностикалау және емдеу үшін антиденелерді анықтау өте маңызды.

Анықтамалық мәндер:

теріс < 0,45 нмоль/л,

оң ≥ 0,45 нмоль/л

2.9 Аутоиммунды эндокринопатиялар

1 типті қант диабетінің диагностикасы, арал жасушаларының антиденелері (ICA) скринингі

1 типті қант диабеті (инсулинге тәуелді) ұйқы безінің Лангерганс аралдарының бета жасушаларына арнайы бағытталған созылмалы аутоиммундық процестің нәтижесінде пайда болады. Жасушаның деструкциясы CD4 және CD8 аутореактивті Т-лимфоциттердің өзара әрекеттесуімен анықталады. 1 типті қант диабеті диагнозы қойылғанға дейін пациенттердің қан сарысуында әртүрлі арал жасушаларының аутоантигендеріне бағытталған аутоантиденелер анықталады. Бұл процесс көптеген жылдар бойы жалғасуы және кез келген жаста болуы мүмкін.

Бұл IgG аутоантиденелер қол жетімді метаболикалық сынақтар әлі де қалыпты нәтижелерді көрсетіп тұрған кезде де қант диабеті қаупі жоғары адамдарды анықтау үшін маңызды маркерлер болып табылады. Бұл қатты фазалық ELISA әдісімен антиденелерді жартылай сандық анықтау, антиденелердің концентрациясы байланыстыру коэффициентімен анықталады.

Зертханалық тәжірибеде аралшық жасушаларына (ИКА) антиденелерді анықтау үшін ферменттік иммуносорбенттік талдау әдісі (ИФА) қолданылады – жартылай сандық ферментті иммундық талдау ICAscreen.

ICA-ны анықтау I типті DM дамуында ең үлкен болжамдық мәнге ие. Олар аурудың клиникалық көрінісінен 1-8 жыл бұрын пайда болады. ICA анықтаудың жоғары болжамдық мәні, сондай-ақ ICA бар науқастарда қант диабетінің белгілері болмаса да, ақырында I типті ҚД дамытатындығымен анықталады. Сондықтан ICA анықтау осы ауруды ерте диагностикалау үшін пайдалы. Оларды анықтау дәрігерге диетаны таңдауға және иммунокоррекциялық терапия жүргізуге мүмкіндік береді. I типті ДМ иммунологиялық ерекшеліктеріне қарай клиникалық көрініс дамығаннан кейін аутоантиденелерді анықтау жиілігі 90%-ға жететін, ал бір жылдан кейін 20%-ға дейін төмендейтін A1 типі, ал B1 типі ажыратылады, онда аутоантиденелердің тұрақтылығы ұзақ уақыт сақталады.

№47 кесте. Аралшық жасушаларға (ICA) антиденелерді анықтау

Көрсеткіштер	Анықтамалық мәндер
I типті қант диабеті	теріс <0,7, сұр аймақ 0,7-1,0, оң ≥ 1,0.

№48 кесте. Қалқанша безінің АИА диагностикасы

Көрсеткіштер	Антиденелер
аутоиммунды тиреоидит	Тироглобулинге антиденелер
Грейвс ауруы	

Хашимото Зобы	ТТГ рецепторларына антиденелер Тироциттердің микросамалы фракциясына антиденелер
Атрофиялық тиреоидит	
Бастапқы тиреотоксикоз	

№49 кесте. Ұйқы безінің диагностикасы (1 типті қант диабеті).

Көрсеткіштер	Антиденелер
1 типті қант диабеті	Инсулинге антиденелер
	Ұйқы безінің аралшық жасушаларына антиденелер
	Глутамин қышқылының декарбоксилазасына (GAD) антиденелер

Қант диабетінің асимптоматикалық дамуы кезінде осы үш антигенге антиденелер науқастарда аурудың клиникалық көрінісіне 7 жыл бұрын анықталуы мүмкін.

Қорытынды

Осылайша, оқу құралы медицина дамуының қазіргі кезеңінде әртүрлі аутоиммунды ауруларды зертханалық диагностикалаудың әдістемелік негіздерін ұсынады. Әдістемелік құрал АИА дамуының негізінде жатқан патогенездің жалпы мәселелерін қарастырады. Зерттеу нәтижелерін талдау, диагностиканың жеке әдістерінің дәлдігі мен ерекшелігі бар АИА биомаркерлерін сандық және сапалық талдаудың инновациялық технологиялары ұсынылған.

Оқу құралы интерндерге, резиденттерге, барлық мамандықтарға пайдалы болуы мүмкін.

Бүгінгі күні патологиялық жағдайларды диагностикалауға арналған соңғы сынақтардың үлкен санының болуы клиницистерден тек клиникалық биохимия негіздерін ғана емес, сонымен қатар жаңа зертханалық диагностикалық алгоритмдерді білуді талап етеді.

Ұсынылған жұмыста Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының ұсынымдарына, ғылым мен клиникалық тәжірибенің соңғы жетістіктеріне және өздерінің ғылыми-тәжірибелік зерттеулеріне сүйене отырып, бірқатар патологиялық жағдайларды зертханалық диагностикалауда дәрігерге дұрыс әдісті таңдау бойынша ұсыныстар берілген.

Ұсынылған жұмыс дәрігерлерге ағзадағы патологиялық процестерді сипаттауға, дұрыс диагностикалық критерийлерге жетуге және АИА емдеу курсы сақтауға мүмкіндік береді.

№ 1-қосымша

Аутоантиденелердің диагностикалық және патогенетикалық маңызы

Аутоантиденелер	Диагностикалық және патогенетикалық маңызы
Екі тізбекті ДНҚ-ға аутоантиденелер (анти-ет-ДНҚ)	Олар ЖКЖ тән ерекше маркер болып табылады. Тиімді терапиямен бұл антиденелердің титрі айтарлықтай төмендейді. ИФА көмегімен анти- ет - ДНҚ сау адамдарда 2,5% жағдайда анықталады, ЖКЖ-да-40-70%, дәрілік жегіде олар анықталмайды, ал РА, ЖРА, ЖСД, Шегрен ауруында 4-17% жағдайда анықталады.
Бір тізбекті ДНҚ-ға аутоантиденелер (анти ss - ДНҚ)	Белгілі бір ауруларға тән емес, ағзадағы ЖКЖ, дәнекер тінінің аурулары, ревматоидты артрит, склеродермия және Шегрен синдромы.
Экстракцияланатын ядролық антигенге аутоантиденелер Sm	Олар ЖКЖ-мен 10-30% жағдайда кездеседі. Теріс нәтижелер ЖКЖ болуын жоққа шығармайды. Sm - антиденелердің болуына байланысты клиникалық белгілер аурудың агрессивті ағымы, ОЖЖ зақымдануы, жегі психозы және бүйрек қызметінің салыстырмалы түрде сақталуы.
Гистондарға аутоантиденелер	Олар антинуклеарлық антиденелер түрлерінің бірі болып табылады және негізінен ЖКЖ-де анықталады, оның ерте маркерлері болып табылады. Олар ЖКЖ бар науқастардың 80%-да, сондай-ақ Бастапқы билиарлы циррозы, РА (15-50%-да) және склеродермиясы бар науқастарда анықталады. Көбінесе гидралазин және прокаинамид сияқты препараттарды қабылдағаннан кейін есірткіден туындаған қызыл жегі бар науқастарда кездеседі. Алайда бұл науқастарда ds-ДНҚ-ға антиденелер жетіспейді.
Нуклеосомаларға аутоантиденелер	100%-ға жуық ЖКЖ- де табылған. Көбінесе бүйректің зақымдалуын көрсетеді (люпус-нефрит)
Рибосомалық Р ақуыздарына аутоантиденелер	ЖКЖ-ге тән. Олар ЖКЖ бар науқастардың 10-20% - ында кездеседі. Олар рибосома фосфопротеиндерімен әрекеттеседі және орталық жүйке жүйесі, бүйрек және бауыр зақымданған ЖКЖ науқастарында кездеседі. Оларды анықтау қызыл жегі психозында болатын ЖКЖ үшін ерекше.
Митохондриялық антигендерге аутоантиденелер АМА - 2	Ішкі органоидта орналасқан МА-2 митохондриялық антигендерге антиденелер. Бастапқы билиарлы циррозға тән. Сондай-ақ бауырдың басқа ауруларында (30%), үдемелі жүйелі склерозда (7-25%) болуы мүмкін.

Рибонуклеопротеиндерге аутоантиденелер	Олар дәнекер тінінің аралас аурулары (Шарп синдромы) бар науқастардың 100% және ЖҚЖ бар науқастардың жартысына жуығында анықталады. Антиденелер титрі аурудың клиникалық белсенділігімен сәйкес келеді.
Центромерлерге аутоантиденелер	науқастардың 70% -ында CREST синдромымен (кальцификация, Рейно синдромы, эзофагит, телеангиэктазия) склеродерманың шектеулі түрінде кездеседі . Олардың болуы аурудың қолайлы нәтижесін, ішкі органдардың зақымдану ықтималдығын көрсетеді.
Цитоплазмалық антиген Jo-1-ге (гистидин-тРНҚ синтетазасына) аутоантиденелер	Олар дерматомиозитпен ауыратын науқастардың 25-35%-ында кездеседі. Жиі жүйелі көріністермен байланысты: өкпе фиброзы және Рейно синдромы.
SS- А нативті ядролық антигенге аутоантиденелер	Көбінесе олар Шегрен синдромы бар науқастарда (40-80% жағдайларда), ЖҚЖ бар (30-40%), Бастапқы билиарлы циррозы (20%), жаңа туған нәрестелердегі қызыл жегінің 100% дерлік жағдайында анықталады. Әдетте бұл терінің фотосезімталдық көріністерінің ауыр симптомдары бар ЖҚЖ пациенттерінің популяциясында кездеседі.
Ro-52-ге аутоантиденелер	Олар әртүрлі СПИД-те анықталады, бірақ көбінесе ЖҚЖ және Шегрен синдромына тән.
SS-B-ге аутоантиденелер	Шегрен синдромы бар (40-80%), сонымен қатар диссеминирленген қызыл жегі бар (10-20%) тек әйелдерде (29:1) кездеседі. Шегрен синдромында әдетте SS–А және SS–В антиденелерінің комбинациясы кездеседі.
Scl - 70-ге аутоантиденелер	Эсклеродермаға қарсы антиденелер (топоизомеразаға антиденелер) диффузиялық және сирек склеродерманың шектеулі түрінде, CREST синдромында анықталады. Олар склеродермияға жоғары спецификалық және өкпе фиброзының дамуының нашар болжамды белгісі болып табылады.
Pm - Scl аутоантиденелер	Олар полимиозит, дерматомиозит және склеродерма симптомдары біріктірілген науқастардың 50-70% -ында кездеседі. Таралуы склеродермияда 3% (диффузды түрі) және ДМ және ПМ 8% құрайды.
Ревматоидты фактор (РФ)	РА артриті бар науқастардың 75-80%-ында анықталады, сонымен қатар ол Шегрен синдромында, склеродермияда, ДМ, гипергаммаглобулинемияда, В-жасушалық лимфопролиферативті ауруларда кездеседі. Өзінің

	<p>табиғаты бойынша РФ IgG Fc- фрагментіне қарсы антидене болып табылады . Көбінесе (90% дейін) бұл антиденелер Ig M-ге жатады, бірақ IgG , Ig A және Ig E = антиденелер де бар.</p>
<p>Циклді цитрулинделген пептидке антиденелер (анти-ЦЦП)</p>	<p>Құрамында әдеттен тыс амин қышқылы цитрулині бар желілік синтетикалық пептидке антиденелер РА үшін 97% спецификасы бар РА пациенттерінің сарысуларының 79%-да болатыны және РА өте ерте сатысында анықталатыны көрсетілді. Сонымен қатар, сынақ РА-ның эрозиялық және эрозиялық емес түрлерін ажыратуға мүмкіндік береді. АЦЦП (+) пациенттерінде АЦЦП(-) пациенттерімен салыстырғанда шеміршек зақымдану дәрежесі жоғары. Әдістің болжамдық мәні, егер ол РФ-мен бірге қолданылса артады. Бұл тест РА-ты дәнекер тінінің басқа ауруларынан ажыратуға мүмкіндік береді.</p>

Тест тапсырмалары

1. Антинуклеарлы антиденелер, IgG , скрининг, ИФА (антинуклеарлы антиденелер, Antinuclear antibodies, ANAs, EIA)

А. Аутоиммунды ауруларды диагностикалау үшін қолданылатын кең таралған скринингтік сынақтардың бірі

В. Бүйрек ауруын диагностикалау үшін қолданылатын кең таралған скринингтік сынақтардың бірі

С. Тірек-қимыл аппаратының аутоиммунды ауруларын диагностикалау үшін қолданылатын кең таралған скринингтік сынақтардың бірі

Д. Бауыр ауруын диагностикалау үшін қолданылатын кең таралған скринингтік сынақтардың бірі

Е. Полинейропатияны диагностикалау үшін қолданылатын кең таралған скринингтік сынақтардың бірі

2. Антинуклеарлық фактор (ANF, HEp-2, титрлер. HEp-2 жасушаларының препараттарында жанама иммунофлуоресценция арқылы антинуклеарлық антиденелер; ANA IF, титрлер)

А. Сынақ қан жүйесінің ауруларын дифференциалды диагностикалау үшін көрсетілген.

В. Сынақ аутоиммунды ауруларды дифференциалды диагностикалау үшін көрсетілген.

С. Антинуклеарлы антиденелер дәнекер тінінің жүйелі ауруларының зертханалық белгісі болып табылады.

Д. Сынақ респираторлық ауруларды дифференциалды диагностикалау үшін көрсетілген.

Е. Сынақ полинейропатияның дифференциалды диагностикасы үшін көрсетілген.

3. Екі тізбекті (нативті) ДНК-ға IgG класты антиденелер (анти-дсДНК IgG, anti-double-stranded (native) DNA IgG antibodies, anti-dsDNA IgG)

А. Жүйелі қызыл жегі үшін жоғары спецификалық маркер

В. Жүйелі қызыл жегіні диагностикалау және бақылау үшін қолданылады

С. Анти-dsDNA IgG концентрациясының төменірек болуы дәнекер тінінің басқа диффузды ауруларында немесе дәрі-дәрмекпен индукцияланған ЖҚЖ-де байқалды.

Д. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс

Е. Полинейропатияны диагностикалау үшін қолданылады

4. Склеродермиядағы антинуклеарлық антиденелер панелі (SCLERODERMA ANTIBODIES PANEL) (Scl-70, CENP A, CENP B, RP

11, RP 155, фибриллярин, NOR 90, Th/To, PM-Sc100, PM-Scl 75, Ku, PDGFR, Ro-52)

А. Зерттеу аурудың диагностикасы мен ауырлығын анықтау үшін склеродермиядағы антинуклеарлық антиденелерді анықтауға арналған.

В. Зерттеу ағзалар мен жүйелердің зақымдану дәрежесін бағалау үшін склеродермадағы антинуклеарлық антиденелерді анықтауға арналған.

С. Зерттеу антинуклеарлы антиденелерді анықтауға, антифосфолипидті синдромның диагностикасы мен ауырлығын анықтауға арналған.

Д. Зерттеу склеродерманың ошақты түрлерін диагностикалау үшін антинуклеарлы антиденелерді анықтауға арналған.

Е. Полиневропатияны диагностикалау үшін қолданылады

5. Антителакнуклеосомалар, IgG (NUCLEOSOME, CHROMATIN ANTIBODY, IgG)

А. Жедел нефритте бүйрек зақымдануының патогенезінде олардың маңызы зор

В. ЖҚЖ, қызыл жегі гломерулонефрит диагностикасы мен дифференциалды диагностикасы үшін көрсетілген

С. Ревматикалық аурудың клиникалық белгілерінің диагностикасы мен дифференциалды диагностикасы үшін көрсетілген

Д. Жоғарыда айтылғандардың барлығы дұрыс.

Е. Аутоиммунды эндокриндік ауруларды диагностикалау үшін көрсетілген

6. Антинуклеарлық антиденелердің иммуноблоты (АНТИНУКЛЕАРЛЫҚ АНТИДЕНЕ) (Sm, RNP/Sm, SS-A (60 кДа), SS-A (52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENP-B, dsDNA, гистон, нуклеосома, қабырға P, AMA-M2, Jo-1 антиген)

А. Иммуноблот негізгі жүйелік ревматикалық аурулардың дифференциалды диагностикасын қамтамасыз етеді

В. Иммуноблот қан жүйесінің ауруларының дифференциалды диагностикасын қамтамасыз етеді

С. Өкпе ауруларының дифференциалды диагностикасын қамтамасыз етеді.

Д. Иммуноблот ас қорыту жүйесінің ауруларының дифференциалды диагностикасын қамтамасыз етеді.

Е. Иммуноблот аутоиммунды эндокриндік аурулардың дифференциалды диагностикасын қамтамасыз етеді.

7. Экстракцияланатын ядролық антигенге антиденелер IgG (ENA, Extractable Nuclear Antigen Antigenes, ENA) (RNP/Sm, SS-A (Ro), SS-B (La), Scl-70, центромерлі В және Jo ақуызының қоспасы -1)

А. Бұл тест жүйелі ауруларды ерте диагностикалауға мүмкіндік береді.

В. Клиникалық көрінісі анық емес жүйелі аурудың диагнозын нақтылауды қамтамасыз етеді

С. Дифференциалды диагностика кезінде жүйелі аурудың диагнозын нақтылауды қамтамасыз етеді

Д. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс

Е. Аутоиммунды эндокриндік аурулардың диагнозын нақтылауды қамтамасыз етеді

8. АНЦА протеиназа 3 антиденелері (анти-ПР3) Амиелопероксидазаға (анти-МПО) антиденелер

А. Аутоиммунды эндокриндік аурулардың диагнозын нақтылауды қамтамасыз етеді

В. Тірек-қимыл аппараты ауруларының диагностикасын қамтамасыз етеді

С. Қан жүйесі ауруларының диагностикасын қамтамасыз етеді

Д. Несеп-жыныс жүйесі ауруларының диагностикасын қамтамасыз етеді

Е. Антинейтрофилді цитоплазмалық антиденелермен (АНЦА-СВ) байланысты жүйелі васкулит диагностикасын қамтамасыз етеді.

9. IgM және IgG антиденелерін фосфолипидтерге (кардиолипин, фосфатидил қышқылы, фосфатидилхолин, фосфатидилетаноламин, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилглицерол, протеин IgM, протеинцефа2, протеин II және олардың протеинцитолы, фосфатидилозитол, фосфатилассерин-2) сапалы анықтау (он/теріс) иммуноблот әдісі бойынша адам плазмасы (қолданылған антигендері бар сынақ жолақтары)

А. Антифофолипидті синдромға тән

В. ЖКЖ, жүйелі склеродермияға тән

С. Дәнекер тіннің диффузды ауруларына (ДТДА) тән.

Д. Дерматомиозитке тән

Е. Ішектің аутоиммунды қабыну ауруларында жиі кездеседі

10. Ревматоидты фактор (РФ). Цитрулинді ақуызға қарсы антиденелер (АЦБ)

А. Бұл сынақ Шегрен синдромын диагностикалауға мүмкіндік береді.

В. Бұл сынақ ревматоидты артрит диагнозын қоюға мүмкіндік береді

С. Бұл сынақ Бехчет ауруын анықтауға мүмкіндік береді.

Д. Бұл сынақ анкилозды спондилит диагнозын қоюға мүмкіндік береді.

Е. Бұл сынақ ішектің аутоиммунды қабыну ауруларын диагностикалауға мүмкіндік береді.

11. Ядроның жарқыраусының ірі-түйіршікті түрі (АС - 5) U 1/ RNP, Sm қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді .

- A. Аралас дәнекер тін ауруларына тән (Шарп синдромы)
- B. ЖҚЖ үшін әдеттегі
- C. Жүйелік склеродермияға (ЖСД) тән
- D. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- E. Анкилозды спондилитке тән

12. Ядроның жарқырауының біртекті түрі (АС-1) нуклеосомаларға, қос тізбекті ДНҚ мен гистондарға қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. ЖҚЖ, дәрілік қызыл жегіге тән
- B. Жүйелі склеродермияға тән
- C. Созылмалы белсенді гепатитке тән
- D. Анкилозды спондилитке тән
- E. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс

13. Ядроның жарқыраусының жұқа түйіршікті/гомогенді түрі (жартылай оң ядрошық) Scl-70 қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Жүйелік склеродермияға (ЖҚЖ) тән.
- B. Терінің диффузды зақымдалуымен жүйелі склерозға тән
- C. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- D. Ішкі мүшелердің зақымдануымен жүйелі склерозға тән
- E. Анкилозды спондилитке тән

14. Ядролық жарқыраудың жұқа түйіршікті түрі (АС -4) SS - A (Ro), SS - B (La) қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Шегрен синдромы, ЖҚЖ-ге тән
- B. Бұл дерматомиозитке, ревматоидты артритке тән.
- C. Жүйелік склеродермияға (ЖСД), жеделдеу тері жегісіне тән.
- D. Анкилозды спондилитке тән
- E. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс

15. Ядролық жарқыраудың ядролық біртекті гомогенді түрі (АС-8) РМ - Scl қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Жүйелік склеродермияға (ЖСД) тән
- B. Дерматомиозитке тән
- C. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- D. Жеделдеу тері жегіге тән.
- E. Анкилозды спондилитке тән

16. Ядролық жарқыраудың ядролық шоғырлы түрі (АС -9) U 3 - spoRNP/фибриляринге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Жүйелі склеродермияға (ЖСД) тән
- B. Шегрен синдромына тән
- C. Бехчет ауруына тән
- D. Анкилозды спондилитке тән
- E. Ревматоидты артритке тән

17. Ядролық жарқыраудың центромерлі түрі (АС -3) (Dots>30) СЕНР-А, В қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Жүйелі склеродермияға (ЖСД) тән
- B. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- C. Бастапқы билиарлы холангитке (ПБК) тән
- D. Шегрен синдромына тән.
- E. Анкилозды спондилитке тән

18. Ядролық жарқыраудың көп түрі (ядродағы нүктелер, АС-6 Dots 6-20) Sp-100 -ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Бастапқы билиарлы холангитке (ПБХ) тән.
- B. Дәнекер тіннің диффузды ауруларына (ДБТДА) тән.
- C. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- D. Дерматомиозитке тән.
- E. Анкилозды спондилитке тән.

19. Ядролық мембрананың жұқа сызықты жарқыраусымен (АС -11) ядролық жарқыраудың біртекті түрі Laminге (А, В, С ламиндері немесе ламинмен байланысты ақуыздар) қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. ЖКЖ -ге тән.
- B. Шегрен синдромына тән
- C. Серонегативті артритке тән
- D. Анкилозды спондилитке тән
- E. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс

20. Ядролық жарқыраудың жұқа түйіршікті түрі (АС-26, хроматин теріс, шпинди (митоздық шпиндель) оң) NUMA 1-ге (жасушаның митоздық аппаратына антиденелер) қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. ЖКЖ, жүйелі склеродермияға (ЖСД) тән
- B. Шегрен синдромына, дәнекер тіннің аралас ауруларына, ревматоидты артритке тән.

- C. Бастапқы билиарлы холангитке (ББХ) тән.
- D. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- E. Анкилозды спондилитке тән

21. Цитоплазмалық ұсақ түйіршікті, цитоплазманың диффузды бояуы, үлкен нүктелердің қабаттасуы (АС-20) Jo-1-ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің бар екенін көрсетеді.

- A. «Антисинтетаза синдромына», полимиозит дерматомиозитіне тән
- B. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- C. Жергілікті ЖСД-ға тән
- D. Идиопатиялық плевралық жалқаяққа тән
- E. Анкилозды спондилитке тән

22. Бір жағынан полярлы цитоплазмалық бояу, цитоплазмадағы Гольджи кешені (АС-22) гиантин/макрогольджин, гольджин-95/ГМ130, гольджинг-160, гольджин-97, гольджин-245-ке қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Шегрен синдромында (сирек), ЖҚЖ, ревматоидты артритте жиі кездеседі.
- B. Дәнекер тіннің диффузды ауруына (ДБСТ), Вегенер гранулематозына тән
- C. Жоғарыда айтылғандардың бәрі дұрыс
- D. Церебеллярлық атаксияға, паранеопластикалық церебеллярлық дегенерацияға, вирустық инфекцияларға тән
- E. Анкилозды спондилитке тән

23. Цитоплазмалық жарқыраудың митохондриялық/ретикулярлық түрі (жіп тәрізді торда орналасқан үлкен цитоплазмалық нүктелер) (АС-21) АМА-M2-ге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді.

- A. Бастапқы билиарлы холангитке (ПБХ) тән.
- B. Бехчет ауруына тән
- C. Шегрен синдромына тән
- D. Дәнекер тіннің диффузды ауруларына тән
- E. Анкилозды спондилитке тән

24. Цитоплазмалық жарқырау майда түйіршіктен біртектіге дейін, ядродағы нүктелер (аралас түрі) Ribosomal phosphoproteinsге қарсы антинуклеарлық антиденелердің болуын көрсетеді, Coilin.

- A. ЖҚЖ, жүйелі склеродермияға (ССД) тән
- B. Шегрен синдромына тән
- C. Бастапқы билиарлы холангитке (ББХ) тән.
- D. Келтірілген нұсқалардың бәрі дұрыс
- E. Анкилозды спондилитке тән

25. Кальпротектин – нейтрофильді гранулоциттердің өнімі

- A. Тітіркенген ішек синдромына тән
- B. Ішектің қабыну ауруларына тән (Крон ауруы, Телімсіз (спецификалық) емес ойық жаралы колит)
- C. Бастапқы билиарлы холангитке (ББХ) тән
- D. Бауырдың аутоиммунды зақымдануына тән
- E. Анкилозды спондилитке тән

26. Ұйқы безінің ацинарлы жасушаларына антиденелер, IgG және IgA жиыны (ұйқы безінің экзокринді бөлігіне антиденелер, Autoantibodies against Exocrine Pancreas, Pancreatic Antibodies, PAB)

- A. Ұйқы безі ауруларына тән
- B. Бауырдың аутоиммунды ауруларына тән
- C. Клиникалық түрде ішектің қабыну ауруымен байланысты және көбіне Крон ауруына тән
- D. Бастапқы билиарлы холангитке тән (ББХ)
- E. Анкилозды спондилитке тән

27. Ішектің құтыша тәрізді жасушаларына IgA және IgG кластарының антиденелері, жиыны (Anti-Intestinal Goblet Cells Antibodies, GAB, IgA, IgG, Total)

- A. Тітіркенген ішек синдромымен байланысты антиденелерді анықтау.
- B. Крон ауруымен байланысты антиденелерді анықтау
- C. Целиак ауруымен байланысты антиденелерді анықтау
- D. Ойық жаралы колитпен байланысты антиденелерді анықтау
- E. Аутоиммунды гепатитке тән

28. Ганглиозидтерге IgG және/немесе Ig M антиденелері (anti-GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GQ1b, GT1b,)

- A. Полинейропатияны диагностикалауға арналған тест
- B. Ішектің аутоиммунды қабыну ауруларын диагностикалауға арналған тест
- C. Эндокриндік ауруларды диагностикалауға арналған тест
- D. Дәнекер тіннің аралас ауруларын диагностикалауға арналған тест
- E. Аутоиммунды гепатитті диагностикалауға арналған тест

29. Арал жасушаларының антиденелеріне (ICA) арналған скрининг

- A. Эндокриндік ауруларды диагностикалауға арналған тест
- B. Аутоиммунды гепатитті диагностикалауға арналған тест
- C. Ішектің қабыну ауруларын диагностикалауға арналған тест
- D. Полинейропатияны диагностикалауға арналған тест

Е. 1 типті қант диабетін диагностикалауға арналған тест

30. Ұйқы безінің центроацинарлық жасушаларының GP 2 антигеніне IgG және IgA класының антиденелері (Anti - GP2, IgG, IgA)

А.Телімсіз (спецификалық емес) ойық жаралы колитпен байланысты антиденелерді анықтау

В.Крон ауруымен байланысты антиденелерді анықтау

С. Аутоиммунды гепатитпен байланысты антиденелерді анықтау

Д.Васкулитке байланысты антиденелерді анықтау

Е. Қант диабетімен байланысты антиденелерді анықтау

Тест тапсырмаларының жауаптары

<i>Сұрақ</i>	<i>Жауап</i>
1	A
2	C
3	D
4	B
5	D
6	A
7	D
8	E
9	A
10	B
11	D
12	E
13	C
14	E
15	D
16	A
17	B
18	C
19	E
20	D
21	B
22	C
23	A
24	D
25	B
26	C
27	D
28	A
29	E
30	B

Пайдаланылган әдебиеттер тізімі

Негізгі:

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (1):79–84. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(1):79–84. (In Russ.)].
2. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Современная ревматология. 2015;9(4):25-36.
3. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):324-338.
4. Ананьева Л.П., Алекперов Р.Т., Насонов Е.Л. Мезенхимальные клетки костного мозга – перспективы использования при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):59-67 [Ananyeva LP, Alekperov RT, Nasonov EL. Bone marrow mesenchymal cells: Promises for use in rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(1):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1203 25. Aletaha D, Neogi T, Silman AS, et al. 2010 rheumatoid arth
5. Галушко Е.А., Беленький Д.А. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012; 50 (5):98–105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2012; 50 (5):98–105. (In Russ.)].
6. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1 β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии подагры. Научнопрактическая ревматология 2013;51(4):428–32. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1 β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(4):428–32. (In Russ.)]. DOI:.
7. Корсакова Ю.Л., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170–80. [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new

drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(2):170–80. (In Russ.)). DOI:

8. Лапин С.В. Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний/ Издательство «Человек», СПб - 2010.

9. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):416–27. [NasonovEL, AleksandrovaEN, AvdeevaAS, PanasyukEY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI:

10. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник РАМН. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. Vestnik RAMN. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn,v70i2.1310

11. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Терапевтический архив. 2010; 82(5):5–9. [Nasonov EL, Aleksandrova EN. Rheumatic diseases: Current technologies and perspectives of laboratory diagnosis. Terapevticheskii arkhiv. 2010;82(5):5–9. (In Russ.)] 19. НовиковАА, АлександроваЕН, ГерасимовАИдр.

12. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л.. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI:

13. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н. и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научнопрактическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI:

14. Насонов Е.Л., редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМАПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Nasonov EL, editor. Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituksimab]. Moscow: IMAPRESS; 2012. P. 119–52.]

15. Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМАПРЕСС; 2013. 549с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
16. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–140.
17. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(2):209–21. (In Russ.)]
18. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонафицированной медицины. Терапевтический архив 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. Terapevticheskii arkhiv. 2012;84(5):5–9.]
19. Парфенов А.И. Глютенчувствительная целиакия и железодефицитная анемия. Справочник поликлинического врача 2009, №8, 11-15.
20. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). Journal of Hepatology 2015 vol. 63 | 971–1004 (рус. перевод) http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/AIH_RU.pdf
21. Супоницкая Е.В., Александрова Е.Н., Алексанкин А.П., Насонов Е.Л. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления антиВ-клеточной терапии при ревматоидном артрите. Научнопрактическая ревматология. 2013;51(4):432–8. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte hemostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(4):432–8. (In Russ.)].
22. Шипилов М.В. Диарея: Руководство для врачей. - СПб.:Изд. «Гиппократ». 2011:392.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AS, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
24. Amiot A. Protein-losing enteropathy. La Revue de Médecine Interne. 2015;36(7):467-473.
25. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67:195-205. doi: 10.1136/ard.2007.070367
26. Bogdanos D.P. et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. - Gastroenterology 2012, 12:102.

27. Conrad K, Schlosler W., Hiepe F., Fitzler M.J. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference/ PABST, Dresden – 2011.
28. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:746-9.
29. Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1606-10. doi: 10.3899/jrheum.081188
30. Cristen U., Hintermann E. Autoantibodies in Autoimmune Hepatitis: Can epitopes Tell Us about the etiology of the Disease? *Frontiers in Immunology*, 2018, vol.9, article 163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820307/pdf/fimmu-09-00163.pdf>
31. Daien CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:386148. doi: 10.1155/2014/386148
32. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev.* 2015;14:555-63. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.017
33. Dayer E, Dayer JM, Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:512-20. doi: 10.1038/ncprheum0572
34. Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:212-28. doi: 10.1038/nrrheum.2014.6
35. Emery P, Dö rner T. Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2063-70. doi: 10.1136/ard.2010.148015
36. Fox RI, Fox CM. IgG4 levels and plasmablasts as a marker for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205476
37. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anticyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the Oencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1815-9. doi: 10.1136/annrheumdis2011-201109
38. Hennes et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*, 2008, 48 (1), pp.169-176.
39. Humoto T., Nishoka M. Autoantibodies in liver disease: important clues for the diagnosis, disease activity and prognosis. *Autoimmun Highlights*, 2013, 4, pp. 39–53

40. Jordan S, Maurer B, Michel B, Distler O. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:60. doi: 10.1093/rheumatology/keu5
41. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2048-65. doi: 10.1002/art.20345
42. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
43. Kallenberg CG. Anti-C1q autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):612-5. doi: 10.1016/j.autrev.2008.06.006
44. Kavanaugh A.F., Solomon D.H. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases: Anti-DNA Antibody Tests. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2002;47(5):546-555. DOI 10.1002/art.10558
45. Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Medica.* 2013;23:28-42.
46. Liu CC, Kao AH, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2013; 5:210-33. doi: 10.1177/1759720X13485503
47. Lopalco G., Cantini L., Vatale A., Iannone F., Anelli M.G., Androzzoli L., Lapadula G., Galeazzi M., Rigante D. Interleukin-1 as a common denomination from autoinflammatory to autoimmunedisorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm.* 2015; ID194864.
48. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007
49. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
50. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365:2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
51. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1420-2. doi: 10.1136/ard.2009.127100
52. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86. doi: 10.1002/art.34473
53. Roggenbuck D., Reinhold D., Schierack P., Bogdanos D.P., Conrad K., Laass M.W. Crohn's disease specific pancreatic antibodies: clinical and pathophysiological challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2014;52(4):483-494.

54. Shah S, Leffler D/. Celiac disease: an underappreciated issue in women's health. , Womens Health (Lond Engl). 2010 September ; 6(5): 753–766.

55. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:475-87. doi: 10.1002/acr.21591

56. Takakubo Y, Konttinen YT. Immune-regulatory mechanisms in systemic autoimmune and rheumatic diseases. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:941346. doi: 10.1155/2012/941346.

57. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med. 2015; 278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395

Қосымша әдебиет:

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научнопрактическая ревматология. 2014; 52 (1):79–84. [Avdeeva AS, Aleksandrova EN, Nasonov EL. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis patients (review of the literature and our own data). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(1):79–84. (In Russ.)].

2. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Современная ревматология. 2015;9(4):25-36.

3. Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2012; 50 (5):98–105. [Galushko EA, Belenkiy DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2012; 50 (5):98–105. (In Russ.)].

4. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Канакинумаб (ингибитор интерлейкина 1β) – прорыв в возможностях противовоспалительной терапии подагры. Научнопрактическая ревматология 2013;51(4):428–32. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL. Canakinumab (an interleukin 1β inhibitor) is a breakthrough in the possibilities of anti-inflammatory therapy for gout. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(4):428–32. (In Russ.)]. DOI:.

5. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб – новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170–80. [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new

drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(2):170–80. (In Russ.)). DOI:

6. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. Изд. «Человек», Санкт-Петербург, 2010», 272 с.

7. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(4):416–27. [NasonovEL, AleksandrovaEN, AvdeevaAS, PanasyukEY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI:

8. Насонов Е.Л., Денисов Л.Н., Станислав М.Л. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013; 51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI

9. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научнопрактическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2012; 50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI:

10. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМАПРЕСС; 2012. С. 119–52. [Nasonov EL, editor. Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituksimab]. Moscow: IMA PRESS; 2012. P. 119–52.]

11. Насонов Е.Л., редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМАПРЕСС; 2013. 549с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]

12. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133–140.

13. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(2):209–21. (In Russ.)]

14. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 | 971–1004 (рус. перевод) http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/AIH_RU.pdf
15. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Гомеостаз В-лимфоцитов и направления антиВ-клеточной терапии при ревматоидном артрите. *Научнопрактическая ревматология*. 2013;51(4):432–8. [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Aleksankin AP, Nasonov EL. B-lymphocyte hemostasis and anti-B-cell therapy areas for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):432–8. (InRuss.)].
16. Conrad K, Schlosler W., Hiepe F., Fitzler M.J. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference/ PABST, Dresden – 2011;8.
17. Kavanaugh A.F., Solomon D.H. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases: Anti-DNA Antibody Tests. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2002;47(5):546-555. DOI 10.1002/art.10558
18. Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Medica*. 2013;23:28-42.