



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№363 от 30.11.2020 года

1 из 20

Отчет оценки медицинской технологии

1. Название отчета	«Скрининговые тесты на аутоиммунные заболевания с использованием метода непрямой реакции иммунофлюоресценции (ИРИФ)» и «Комбинированные скрининговые и подтверждающие тесты на аутоиммунные заболевания с использованием метода непрямой реакции иммунофлюоресценции (ИРИФ)»
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Бейсахметов Еркнат, магистр общественного здравоохранения, ведущий специалист отдела оценки технологий здравоохранения ЦЭиОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	Республиканский диагностический центр Корпоративного Фонда «University Medical Center»
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	Код МКБ 10 М — 32 Системная красная волчанка М — 33 Дерматополимиозит М — 34 Системный склероз М — 35.0 Сухой синдром (Шегрена) М — 35.1 Другие перекрестные синдромы (смешанное заболевание соединительной ткани) М — 31.0 Гиперчувствительный ангиит (Синдром Гудпасчера) М — 31.3 Гранулематоз Вегенеза (гранулематоз с полиангиитом) М — 31.7 Микроскопический полиангиит М — 31.8 Другие уточненные некротизирующие васкулопатии (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом — синдром Чарга-Стросса) К — 73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках (аутоиммунный гепатит) К — 75 Другие воспалительные болезни печени (первичный склерозирующий холангит) К — 74.3 Первичный билиарный цирроз К — 90.0 Целиакия



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№363 от 30.11.2020 года

2 из 20

Отчет оценки медицинской технологии

6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	V06.297.006 Определение аутоиммунных Ig G к двуспиральной ДНК в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции – 4 443,79 тенге V06.170.005 Определение антинуклеарных аутоантител (ANA) в сыворотке крови ИФА-методом – 1 630,04 тенге V06.178.005 Определение антител к GBM в сыворотке крови ИФА-методом – 1 164,53 тенге V06.182.005 Определение антител к MPO8 в сыворотке крови ИФА-методом – 1 164,53 тенге V06.185.005 Определение антител к PR3S в сыворотке крови ИФА-методом – 1 128,22 тенге V06.170.006 Определение антинуклеарных аутоантител (ANA) в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции – 4 972,97 тенге V06.169.005 Определение анти нейтрофильных цитоплазматических Ig G (ANCA combi) в сыворотке крови ИФА-методом – 1 956,96 тенге V06.169.006 Определение антинейтрофильных цитоплазматических Ig G (ANCA combi) в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции – 3 018,84 тенге V06.584.005 Определение Ig A к целиакии в сыворотке крови ИФА-методом – 7 752,21 тенге V06.215.006 Определение Ig A целиакии в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции - 1 928,95 тенге
----------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Краткая информация о технологии (структурированная)

Немеченые первичные антитела (используемые в качестве маркера рака, диабета и болезни Альцгеймера) из сыворотки крови пациента связываются с целевой молекулой в предварительно подготовленных образцах ткани.

Вторичные антитела (используемые в качестве маркера ВИЧ), конъюгированные с флуоресцентным красителем, таким как флуоресцеинизотиоцианат (FITC), связываются с первичным антителом.

При воздействии света флуоресцентный краситель возбуждается и излучает длину волны, которую можно увидеть с помощью флуоресцентного микроскопа.

Резюме (результат экспертизы)

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	3 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

Согласно результатам исследований по клинической безопасности и эффективности, метод непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) показал высокую чувствительность (82%), сопоставимую с методом иммуноферментного анализа (ИФА) и специфичность 81%, уступающую ИФА в качестве скрининг теста для выявления аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Вместе с тем, комбинация НИФ с ИФА или НИФ с хемилюминесцентным иммуноанализом (ХИА) увеличивает эффективность определения АИЗ (уровень доказательности–А). Согласно международной рекомендации метод НИФ считается «золотым стандартом» выявления АИЗ.

Прогностическая нагрузка на бюджет составит **740,373 млн тг**, что на 10% (69,1 млн тг) больше, чем методом ИФА и 69% (400 млн тг) по сравнению с ХИА, стоит отметить, что основную долю затрат 83,5 (618,328 млн тг) составляет скрининг тест на выявление пациентов с целиакией.

Список аббревиатур и сокращений

- АНА – антинуклеарные антитела
- анти дц ДНК – Анти двухцепочечная ДНК
- АИЗ – Аутоиммунное заболевание
- нРИФ – метод непрямой реакции иммунофлюоресценции
- FITC – флуоресцеинизотиоцианат
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- НИИ – Национальный институт здоровья
- ИФА - иммуноферментный анализ
- НИФ - непрямая иммунофлуоресценция
- ИФАФ – иммуноферментный анализ флуоресценции
- ЗСТ - Заболевания соединительных тканей

1. Цель отчета

Оценка клинической эффективности и безопасности вмешательства, экономической целесообразности включения в списки возмещения в рамках ГОБМП или ОСМС.

2. Описание проблемы

2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)

Аутоиммунное заболевание (АИЗ) – это состояние, возникающее из-за аномального иммунного ответа на функционирующую часть тела. Обычно иммунная система может отличить чужеродные клетки от собственных клеток организма. При аутоиммунном заболевании иммунная система ошибочно принимает часть вашего тела, например, суставы

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	4 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

или кожу, за чужеродные.¹ Система высвобождает белки, называемые аутоантителами, которые атакуют здоровые клетки. Существует не менее 80 типов аутоиммунных заболеваний.² Некоторые аутоиммунные заболевания, такие как диабет 1 типа, поражают только один орган, в то время как красная волчанка поражает все тело.¹

Причина аутоиммунных заболеваний остается неизвестной. Некоторые аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз и волчанка, передаются по наследству. Это не означает, что у всех членов семьи обязательно будет проявляться заболевание, но они наследуют предрасположенность к аутоиммунному заболеванию.³ Так как заболеваемость данной патологией растет, исследователи подозревают, что в качестве причинных механизмов также могут быть задействованы факторы окружающей среды, такие как инфекции и воздействие химических веществ или растворителей.⁴

«Западная диета» - еще один предполагаемый фактор риска развития аутоиммунного заболевания. Считается, что употребление в пищу продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и высокой степени обработки связано с воспалением, которое может вызвать иммунный ответ.⁵

Исследование Stiemsma L. et al. от 2015 года было посвящено другой теории, называемой гипотезой гигиены. Благодаря вакцинам и антисептикам, дети сегодня не подвержены такому количеству микробов, как в прошлом. Недостаток воздействия может сделать их иммунную систему склонной к чрезмерной реакции на безвредные вещества.⁶

По данным исследования Hayter S.M. et al. от 2012 года, женщины болеют аутоиммунными заболеваниями в среднем в 2 раза чаще, чем мужчины - 6,4 процента женщин против 2,7 процента мужчин. Часто болезнь начинается в детородном возрасте женщины (от 15 до 44 лет).⁷

¹ Autoimmune diseases. (2019, April 01). Retrieved November 05, 2020, from <https://www.womenshealth.gov/a-z-topics/autoimmune-diseases>

² Autoimmune Diseases | Autoimmune Disease Symptoms. (2020, September 30). Retrieved November 05, 2020, from <https://medlineplus.gov/autoimmunedisases.html>

³ Ceccarelli, F., Agmon-Levin, N., & Perricone, C. (2017). Genetic Factors of Autoimmune Diseases 2017. *Journal of immunology research*, 2017, 2789242. <https://doi.org/10.1155/2017/2789242>

⁴ Zhao, C.-N., Xu, Z., Wu, G.-C., Mao, Y.-M., Liu, L.-N., Qian-Wu, ... Pan, H.-F. (2019). Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. doi:10.1016/j.autrev.2018.12.010

⁵ Manzel, A., Muller, D.N., Hafler, D.A. et al. Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 14, 404 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0404-6>

⁶ Stiemsma, L., Reynolds, L., Turvey, S., & Finlay, B. (2015). The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets and Therapy*, 143. doi:10.2147/itt.s61528

⁷ Hayter, S. M., & Cook, M. C. (2012). Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(10), 754–765. doi:10.1016/j.autrev.2012.02.001

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	5 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

Определенные аутоиммунные заболевания более распространены в некоторых этнических группах. Например, волчанка поражает больше афроамериканцев и латиноамериканцев, чем кавказцев.⁸

Лечение зависит от типа тяжести и состояния пациента. Часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и иммунодепрессанты. Иногда назначают внутривенный иммуноглобулин. Однако, терапия обычно улучшает симптоматику заболевания, но не лечит ее.⁹

2.2. Эпидемиологические данные (заболеваемость, распространенность и т.д.)

Получение надежных данных о распространенности аутоиммунных заболеваний осложняется трудностью постановки окончательного диагноза для многих пациентов, и необходимостью включения больших групп участников в исследования, учитывая низкую распространенность многих аутоиммунных заболеваний.

Почти 4% населения мира страдает от одного из более чем 80 различных аутоиммунных заболеваний, наиболее распространенными из которых являются диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, волчанка, болезнь Крона, псориаз и склеродермия.¹⁰ В целом заболеваемость аутоиммунными заболеваниями во всем мире растет, особенно в промышленно развитых странах, таких как Соединенные Штаты (США). Аутоиммунные заболевания являются третьей по частоте причиной хронических заболеваний в США. Хотя многие аутоиммунные заболевания встречаются редко, по оценкам Национального института здоровья (НИИ), в совокупности они затрагивают от 5% до 8% населения США или от 15 до 20 миллионов человек, в зависимости от количества АИЗ, включенного в оценку.¹¹ Кроме того, более 70% АИЗ диагностируется у женщин.¹²

По оценкам Американского фонда **волчанки**, 1,5 миллиона американцев и не менее пяти миллионов человек во всем мире страдают волчанкой.¹³ По приблизительным

⁸ Sibanda, E. N., Chase-Topping, M., Pfavayi, L. T., Woolhouse, M., & Mutapi, F. (2018). Evidence of a distinct group of Black African patients with systemic lupus erythematosus. *BMJ global health*, 3(5), e000697. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000697>

⁹ Katz, U., Shoenfeld, Y., & Zandman-Goddard, G. (2011). Update on Intravenous Immunoglobulins (IVIg) Mechanisms of Action and Off- Label use in Autoimmune Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 17(29), 3166–3175. doi:10.2174/138161211798157540

¹⁰ Roberts, M. H., & Erdei, E. (2019). Comparative United States autoimmune disease rates for 2010–2016 by sex, geographic region, and race. *Autoimmunity Reviews*, 102423. doi:10.1016/j.autrev.2019.102423

¹¹ National Institutes of Health Autoimmune Disease Coordinating Committee Report 2002. Bethesda (MD): The Institutes; 2002

¹² Fairweather, D., & Rose, N. R. (2004). Women and autoimmune diseases. *Emerging infectious diseases*, 10(11), 2005–2011. <https://doi.org/10.3201/eid1011.040367>

¹³ Lupus facts and statistics. (n.d.). Retrieved November 05, 2020, from <https://www.lupus.org/resources/lupus-facts-and-statistics>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	6 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

подсчетом, заболеваемость **дерматомиозитом** составляет 9,63 случая на миллион человек. У детей симптомы обычно появляются в возрасте от 5 до 15 лет. Примерно трое из 1 000 000 детей страдают ювенильным дерматомиозитом. Женщины болеют дерматомиозитом вдвое чаще, чем мужчины.¹⁴ Сообщенная распространенность **системного склероза** составляет 20,55 и 28,9 на 100 000 человек в Европе и Северной Америке, соответственно.¹⁵ От 400 000 до 3,1 миллиона взрослых страдают синдромом **Шегрена**. Это состояние может поражать людей любого возраста, но симптомы обычно проявляются в возрасте от 45 до 55 лет. Около половины пациентов также страдают ревматоидным артритом или другими заболеваниями соединительной ткани, такими как волчанка.¹⁶ Ежегодная заболеваемость **СЗСТ** среди взрослых в возрасте 18 лет и старше в 1985-2014 гг. составляла 1,9 на 100 000 населения (3,1 на 100 000 среди женщин и 0,7 на 100 000 среди мужчин). **Синдром Гудпасчера** очень редкое заболевание, распространенность которого составляет 0,5-1,8 на миллион человек в год в Европе и Азии. Среди трех антинейтрофильных цитоплазматических антител, ассоциированных с васкулитами, наиболее распространенным является **гранулематоз с полиангиитом**. Ежегодная заболеваемость гранулематозом и полиангиитом во всем мире оценивается в 10-20 случаев на миллион населения в зависимости от географического положения. Более высокая заболеваемость отмечается в более холодных регионах. Ежегодная заболеваемость **микроскопическим полиангиитом** составляет 3,6 случая на миллион человек, а распространенность – 1,3 случая на 100 000 населения.¹⁷ Синдром **Чарга-Стросса** является чрезвычайно редким заболеванием - всего от 2 до 5 новых случаев в год на 1 миллион человек.¹⁸ Согласно европейским исследованиям, заболеваемость **аутоиммунным гепатитом** составляет 0,9–2 на 100 000 человек в год, а распространенность – 11-25 на 100 000 человек в год.¹⁹ **Первичный склерозирующий холангит** наиболее распространен в странах Северной Европы и Северной Америки, где зарегистрированные заболеваемость и

¹⁴ Dermatomyositis. (2018, May 08). Retrieved November 05, 2020, from <https://rarediseases.org/rare-diseases/dermatomyositis/>

¹⁵ Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical epidemiology*, 11, 257–273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>

¹⁶ Carsons SE, Patel BC. Sjogren Syndrome. [Updated 2020 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>

¹⁷ Microscopic polyangiitis (MPA) information: MyVMC. (2003, December 02). Retrieved November 05, 2020, from <https://healthengine.com.au/info/microscopic-polyangiitis-mpa>

¹⁸ Chakraborty RK, Aeddula NR. Churg Strauss Syndrome. [Updated 2020 Mar 13]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/>

¹⁹ Linzay CD, Sharma B, Pandit S. Autoimmune Hepatitis. [Updated 2020 Jun 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459186/>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	7 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

распространенность, колеблется от 0,5 до 1,3 случая на 100 000 человек в год. Согласно информации «Национального института здоровья» **первичным билиарным циррозом** страдают около 65 из 100 000 женщин и примерно 12 из 100 000 мужчин. Целиакия - одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, которым страдает около 1% людей во всем мире.²⁰

2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

Согласно данным, представленных Медицинским центром Управления делами Президента Республики Казахстан, свыше миллиона казахстанцев страдают от аутоиммунных заболеваний. Более того, за 2018 год было зарегистрировано около двадцати шести тысяч пациентов с аутоиммунными заболеваниями.²¹

Согласно исследованию Иссева и др. (2020), в период с 2012 по 2017 в Казахстане заболеваемость системной красной волчанкой составила 4448 человек (3986 из них женщины). Прирост заболеваемости в период с 2012 по 2017 составило 62,8%.²²

Исследование целиакии в Казахстане проводилось только среди детей. Распространенность целиакии среди детского населения Казахстана составляет 1:262, при соотношении типичных форм к атипичным 1:5.²³

По остальным нозологиям исследования на территории Казахстана и официальная статистика отсутствует.

2.4. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ожидаемый эффект от внедрения).

Иммунофлуоресценция - это распространенный лабораторный метод, широко используемый почти во всех областях биологии. Существует два основных метода с разными принципами для иммунофлуоресценции: непрямая иммунофлуоресценция и прямая иммунофлуоресценция. Метод непрямой иммунофлуоресценции используется

²⁰ Mahadov, S., & Green, P. H. (2011). Celiac disease: a challenge for all physicians. *Gastroenterology & hepatology*, 7(8), 554–556.

²¹ Более миллиона казахстанцев страдают аутоиммунными заболеваниями. (n.d.). Retrieved November 06, 2020, from <https://bmcudp.kz/ru/news/6116>

²² Isayeva B.G., Saparbayeva M.M., Isayeva S.M., Kulshymanova M.M., Kaiyrgali S.M., Bizhanova M.P., Nurgaliyev K.Z., Koshbayeva L., Kulymbetova B.A., Rysbekova K.K., Solovyev S.K., Aseeva E.A. The current status of the problem with systemic lupus erythematosus in Kazakhstan. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):32-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-32-39>

²³ Шарипова М.Н., 2008. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана. Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан. <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-epidemiologicheskie-i-geneticheskie-osobennosti-tseliakii-u-detey-kazahstana>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	8 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

чаще, чем прямая иммунофлуоресценция. Основным преимуществом непрямой иммунофлуоресценции является более сильный сигнал, который в 6-8 раз выше. Во-вторых, прямая иммунофлуоресценция имеет более высокую цену, чем непрямая иммунофлуоресценция, из-за трудностей и меньшей гибкости процедуры маркировки.

Непрямая иммунофлуоресценция или вторичная иммунофлуоресценция - это метод, используемый в лабораториях для обнаружения циркулирующих аутоантител в сыворотке крови пациента.

Немеченые первичные антитела (используемые в качестве маркера рака, диабета и болезни Альцгеймера) из сыворотки крови пациента связываются с целевой молекулой в предварительно подготовленных образцах ткани, т.е. немеченое первое (первичное) антитело специфически связывает молекулу-мишень.

Вторичные антитела, несущее флуорофор (краситель или флуоресцеинизотиоцианат), распознает первичное антитело и связывается с ним.

При воздействии света флуоресцентный краситель возбуждается и излучает длину волны, которую можно увидеть с помощью флуоресцентного микроскопа. Используемые тканевые субстраты (будь то пищевод обезьяны или кожа человека) будут зависеть от предполагаемого заболевания.²⁴

Согласно заявке, данная технология предназначена для диагностики 13 видов АИЗ

2.5.История создания, различные модели /версии/ модификации.

Иммуногистохимия началась более 120 лет назад, когда фон Беринг открыл сывороточные антитела в 1890 году и использовал их для лечения дифтерии и столбняка. Тест на преципитат, разработанный доктором Краусом в 1897 году, продемонстрировал, что эти антитоксины реагируют с антигенами. В 1923 году доктор Майкл Хайдельбергер количественно оценил эту реакцию с использованием красителей, прикрепленных к антигенам, а доктор Джон Маррак визуализировал реакцию, прикрепив красители к антителам. Метод иммунофлуоресценции был впервые описан в 1942 году и усовершенствован Куном в 1950 году, в котором использовался флуоресцентный микроскоп, способный считывать специфические иммунологические реакции на ткани или клетке, полученные на предметных стеклах. Впоследствии Riggs et al. (1958) представили более стабильный и удобный флуоресцеина изотиозанат (FITC), который до сих пор остается самым популярным флуорохромом. Одним из основных недостатков FITC было его очень быстрое выцветание при интенсивном освещении, но теперь эта проблема

²⁴ Xuan, R., & Yang, A. (2017, December). Indirect immunofluorescence. Retrieved November 09, 2020, from <https://dermnetnz.org/topics/indirect-immunofluorescence/>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	9 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

решена.²⁵ Впоследствии, в 1963 году, были описаны гранулярные отложения IgG и C3 вдоль дермо-эпидермального соединения при поражениях красной волчанкой. В 1964 г. Бейтнер использовал метод непрямой иммунофлуоресценции (ИИФ) для демонстрации антител в сыворотках пациентов, страдающих пузырчаткой, и в те же годы этот метод был использован для обнаружения наиболее важных аутоантител при эндокринных аутоиммунных заболеваниях.²⁶

2.6. Опыт использования в мире (какие производители).

Основными представителями на мировом рынке иммунофлуоресцентного анализа являются Thermo Fisher (США), Inova Diagnostics (США), Bio-Rad (США), Abcam (Великобритания), PerkinELmer (США), Merck Millipore (США), Cell Signaling Technology (США), MEDIPAN GMBH (Германия), Sino Biological (Китай), Danaher (США), и Vector Laboratories (США).

Ожидается, что к 2023 году рынок иммунофлуоресцентного анализа достигнет 2,01 млрд долларов США по сравнению с 1,43 млрд долларов США в 2017 году при среднегодовом темпе роста в 5,8%. Растущая распространенность хронических заболеваний, увеличение расходов на научные исследования и разработки, а также увеличение расходов на здравоохранение являются основными факторами, определяющими рост рынка.²⁷

2.7. Опыт использования в Казахстане, кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения.

Для проведения вмешательства в медицинских организациях РК должно быть:

- 1) наличие обученных специалистов для проведения ИИФ;
- 2) наличие необходимой материально-технической базы.

На данный момент, непрямая иммунофлуоресценция на клетках перевиваемой клеточной линии Нер-2 с определением основных типов свечения ядра проводится в частной медицинской компаний Invitro.²⁸

Кроме этого, Республиканский диагностический центр Корпоративного Фонда «University Medical Center» обладает необходимыми условиями и оборудованием для

²⁵ Betterle, C., & Zanchetta, R. (2012). The immunofluorescence techniques in the diagnosis of endocrine autoimmune diseases. Auto- immunity highlights, 3(2), 67–78. <https://doi.org/10.1007/s13317-012-0034-3>

²⁶ Childs, G. V. (2014). History of Immunohistochemistry. Pathobiology of Human Disease, 3775–3796. doi:10.1016/b978-0-12-386456-7.07401-3

²⁷ Immunofluorescence Assay Market. (n.d.). Retrieved November 09, 2020, from <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/immunofluorescence-assay-market-255585571.html>

²⁸ ИНВИТРО. (n.d.). Retrieved November 09, 2020, from <https://invitro.kz/analizes/for-doctors/515/9294/>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	10 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

проведения скрининговых тестов на аутоиммунные заболевания с использованием метода непрямой реакции иммунофлюоресценции.

3. Клинический обзор

3.1. Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “ИФ”, “indirect immunofluorescence”, “indirect immunofluorescence test”, “immunofluorescence”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2010 по 2020 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематического обзора и мета-анализа. Было найдено два систематических обзора. Дополнительно был проведен поиск эффективности без ограничения по дизайну, по предварительному поиску было найдено 6 релевантных исследований. Однако, после анализа публикаций было выбрано 3 исследования. Также, в данный отчет были включены международные рекомендации BMJ по тестированию АНА.

Популяция, пациенты	Пациенты с подозрением на аутоиммунные заболевания согласно заявке
Вмешательство	ИРИФ
Альтернативное Вмешательство	ИФА (ELISA) Иммунохемилюминисценция
Исходы клинической эффективности и безопасности	Диагностическая точность специфичность чувствительность
экономической эффективности	Прямые и косвенные затраты QALY
Источники	- мета-анализы - систематические обзоры - руководства

3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.

Для диагностики аутоиммунных буллезных дерматозов (АИБД) доступны как иммуноферментные анализы (ИФА), так и непрямая иммунофлюоресценция (ИИФ). Во многих исследованиях сообщается об эффективности ИФА и делается вывод, что ИФА может заменить ИИФ. В данном систематическом обзоре авторы сравнили диагностическую точность ИФА и ИИФ для выявления аутоантител к десмоглеину 1

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	11 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

(DSG1), десмоглеину 3 (DSG3), антигену буллезного пемфигоида 2 (BP180) и антигену буллезного пемфигоида 1 (BP230) для подтверждения диагноза вульгарной пузырчатки (ВП), листовидной пузырчатки (ЛП) и буллезного пемфигоида (БП).

Авторами был проведен поиск литературы в базе данных PubMed. Мета-анализ проводился с использованием суммарных значений и двумерной модели случайных эффектов.

Пять включенных исследований ВП не продемонстрировали значимых различий в диагностической точности между НИФ и DSG3-ИФА (чувствительность 82,3% против 81,6%, $p = 0,9284$; специфичность 95,6% против 93,9%, $p = 0,5318$). Три исследования по ЛП не продемонстрировали значимых различий между НИФ и DSG1-ИФА (чувствительность 80,6% против 83,1%, $p = 0,8501$; специфичность 97,5% против 93,9%, $p = 0,3614$). Восемь включенных исследований БП показали, что BP230-ИФА значительно отличался как от НИФ, так и от BP180-ИФА в соотношении диагностических шансов

Авторы пришли к выводам, что ИФА и НИФ имеют схожую диагностическую точность при определении ВП, ЛП и БП. Практически во всех исследованиях метод НИФ обладал слегка высокой чувствительностью и специфичностью.²⁹ (Уровень доказательности – А)

В систематическом обзоре Ogme et al. (2019) авторы сравнили диагностическую точность НИФ и иммуноферментного анализа флуоресценции (ИФАФ) для начального скрининга заболеваний соединительной ткани и оценили, насколько сочетание НИФ и ИФАФ повышает диагностическую эффективность.

Был проведен всесторонний систематический обзор литературы для выявления полностью парных, перекрестных исследований или исследований случай-контроль о результатах АНА-скрининга при заболеваниях соединительной ткани. Качество исследования было проанализировано при помощи чек листа QUADAS-2.

В обзор были включены 18 исследований от хорошего до удовлетворительного качества. В семи исследованиях, при пороговом значении 1:160, метод НИФ имел более высокую чувствительность чем ИФАФ (3251 пациент, 0,83 (95% ДИ 0,75–0,89) и 0,73 (95% ДИ 0,64–0,80) соответственно), но меньшую специфичность (0,81 (95% ДИ 0,73–0,87) и 0,94 (95% ДИ 0,91–0,95) соответственно). При пороговом значении 1:80, метод НИФ имел более высокую чувствительность и меньшую специфичность (12311 пациентов, 0,89 по сравнению 0,79 и 0,72 по сравнению 0,94). Сочетание НИФ и ИФАФ показал более высокий коэффициент правдоподобия, по сравнению с одиночным тестом, 26,2 (95% ДИ 23,0–29,9) и 14,4 (95% ДИ (13,1–15,9) соответственно.

²⁹ Van de Gaer, O., de Haes, P., & Bossuyt, X. (2020). Detection of circulating anti-skin antibodies by indirect immunofluorescence and by ELISA: a comparative systematic review and meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(10), 1623–1633. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1031>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	12 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

Авторы пришли к выводам, что из-за сравнительно более высокой специфичности ИФАФ и более высокой чувствительности НИФ комбинация ИФАФ и НИФ увеличивает диагностическую ценность.³⁰ (Уровень доказательности – А)

Определение АНА имеет большое значение для диагностики АИЗ соединительной ткани, наличие данных антител может быть связано с синдромом Шарпа, красной волчанкой и другими АИЗ. Целью исследования Qin et al. (2009) было сравнение непрямого иммунофлуоресцентного анализа (НИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения антинуклеарных антител (АНА) и антител к двухцепочечной ДНК (anti-dsDNA).

Всего было проанализировано 125 образцов сыворотки пациентов с установленным или подозреваемым аутоиммунным заболеванием, 82 образца были использованы для обнаружения АНА и 57 образцов для обнаружения анти-двухцепочечной ДНК с использованием как НИФ, так и ИФА.

Согласно результатам, коэффициент позитивности АНА методом НИФ был значительно выше чем при ИФА (87,8% и 73,17% соответственно, $P < 0,01$). Однако при диагностике двухцепочечной ДНК коэффициент позитивности особо не различался при обоих методах (77,19% для НИФ и 71,93% для ИФА, $P > 0,05$).

Авторы утверждают, что НИФ более чувствительна, чем ИФА, в обнаружении общей АНА и анти-дц-ДНК. Предварительный скрининг ИФА в сочетании с НИФ может предоставить информацию о контуре опухоли и позволить наблюдать изменения титра. Комбинация двух или более методов тестирования может значительно повысить точность результатов.³¹ (Уровень доказательности – С)

Роль обнаружения антинуклеарных антител (АНА в диагностике системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ) также определялась в исследовании De Almeida Brito et al., (2016), цель которого заключалась в оценке диагностической точности трех коммерчески доступных наборов иммуноферментного анализа (ИФА) и одного хемилюминесцентного анализа для обнаружения АНА, используя НИФ в качестве эталонного стандарта.

Всего было отобрано 309 человек и разделены на две группы. В первую группу вошли 143 человека с установленным диагнозом системной красной волчанки, первичного синдрома Шегрена, системного склероза, с заболеванием соединительных тканей и

³⁰ Orme, M. E., Andaluca, C., Sjölander, S., & Bossuyt, X. (2019). A comparison of a fluorescence enzyme immunoassay versus indirect immunofluorescence for initial screening of connective tissue diseases: Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. doi:10.1016/j.berh.2019.03.005

³¹ Qin, X., Tao, X., Chen, Z. J., Jiang, J. Q., Xu, M. H., Li, R. L., Li, T. J., Lin, F. Q., & Li, S. (2009). Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University, 29(3), 472–475.

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	13 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

дерматомиозитов. Во второй группе 166 человек с предварительно установленным диагнозом ревматоидного артрита, спондилоартрита, системного васкулита. Чувствительность метода НИФ составила 87,4% (ДИ 95% (82.0-92.8)), в то время как у остальных тестов значения варьировались от 62,9 до 90%. Средняя специфичность НИФ (0,72% (ДИ 95% (64,9-78,9)) была выше чем ИФА, однако один из наборов ИФА показал специфичность на уровне 90% (ДИ 95% (85.9-94.9)). Чувствительность метода ХИА была самая низкая (62,9 % (ДИ 95% (55,0 – 70,8)), однако специфичность данного метода не уступала методу ИФА.

Таблица 1. Чувствительность и специфичность в группах 1 и 2

Группа	НИФ	ИФА-1	ИФА-2	ИФА-3	ХИА
Чувствительность (группа 1)					
Кол. (%)	125 (87.4)	133 (90.0)	109 (76.2)	133 (90.0)	90 (62.9)
ДИ 95%	82.0-92.8	85.1-94.9	69.2-83.2	85.1-94.9	55.0-70.8
Специфичность (группа 2)					
Кол. (%)	120 (72.3)	99 (59.6)	150 (90.4)	75 (45.2)	145 (87.4)
ДИ 95%	64.9-78.9	52.1-67.1	85.9-94.9	37.6-52.8	82.4-92.4

Авторы утверждают, что некоторые наборы ИФА имеют сравнимую или превосходящую диагностическую чувствительность с НИФ и могут использоваться в качестве альтернативного метода для скрининга АНА, что позволяет немедленно сообщать о результатах с меньшим количеством ложноотрицательных результатов. Однако, из-за более низкой специфичности положительные образцы ИФА должны быть перетестированы. В то время как, метод ХИА обладает более низким показателем чувствительности, но имеет более высокую специфичность.³²

(Уровень доказательности – С)

Из-за растущего количества методов определения АНА, авторы, Wei et al., (2020), нацелились сравнить три метода для анализа АНА при системной красной волчанке (СКВ): НИФ, линейный иммуноанализ (ЛИА) и хемилюминесцентный иммуноанализ (ХИА).

Были проанализированы 147 образцов с предварительно установленной СКВ и 42 контрольных образца здоровой ткани. Чувствительность ХИА и НИФ в диагностике СКВ составила 89,08% и 89,12%, что выше чем при ЛИА (P <0,01). Самая высокая

³² De Almeida Brito, F., Maria Elói Santos, S., Aparecida Ferreira, G., Pedrosa, W., Gradisse, J., Cristina Costa, L., & Pretti Figueiredo Neves, S. (2016). Diagnostic Evaluation of ELISA and Chemiluminescent Assays as Alternative Screening Tests to Indirect Immunofluorescence for the Detection of Antibodies to Cellular Antigens. American Journal of Clinical Pathology, 145(3), 323–331. doi:10.1093/ajcp/aaq083

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
Центр экономики и оценки технологий здравоохранения		
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	14 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

специфичность и точность была у ХИА 95,24% и 91,01% соответственно. Самой низкой точность была у ЛИА 83,07%.

Авторы утверждают, что комбинация НИФ с ХИА поможет улучшить эффективность определения СКВ.³³ (Уровень доказательности – С)

По мере роста спроса на тестирование АНА разрабатывались альтернативные методы, бросающие вызов классическому НИФА. Эти альтернативные платформы отличаются друг от друга по профилю антигенов, чувствительности и специфичности, что повышает неопределенность в отношении стандартизации и интерпретации несочетаемых результатов. Поэтому международная группа экспертов создала рекомендации по тестированию АНА различными методами. В этой инициативе приняли участие две группы экспертов. Европейская инициатива по стандартизации аутоиммунных веществ, представляющая 15 европейских стран и Комитет по стандартизации аутоантител (Международного союза иммунологических обществ/Всемирной организации здравоохранения/Фонда артритов/Центров по контролю и профилактике заболеваний).

Согласно этим рекомендациям, НИФА является эталонным методом для скрининга АНА. Можно использовать альтернативные методы анализа, помня, что соотношение ложноотрицательных и ложноположительных результатов этих методов может быть различным. Таким образом, если подозрение на основании клинических данных высокое, а альтернативный метод показывает отрицательный результат, то выполнение НИФА обязательно. Для скрининга АНА методом НИФА, конъюгат должен состоять из меченных флуорохромом вторичных антител к специфическим IgG человека.³⁴

Таким образом, тест НИФ (ANA HEp-2) в настоящее время рекомендуется в качестве «золотого» стандарта для скрининга АНА. Статистически значимые различия между ИФА и НИФ позволяют предположить, что НИФ является наиболее подходящим методом для скрининга АНА, также НИФ может обнаруживать антимитохондриальные и другие цитоплазматические антитела, что невозможно с помощью ИФА.

³³ Wei, Q., Jiang, Y., Xiao, M., Zhang, X., Qi, J., Xie, J., ... Gu, J. (2020). Comparison of chemiluminescence microparticle immunoassay, indirect immunofluorescence assay, linear immunoassay and multiple microbead immunoassay detecting autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Immunology*. doi:10.1111/sji.12849

³⁴ Agmon-Levin, N., Damoiseaux, J., Kallenberg, C., Sack, U., Witte, T., Herold, M., ... Shoenfeld, Y. (2013). International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 17–23. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203863

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	15 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

4. Экономический обзор

4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “indirect immunofluorescence cost effectiveness”, “IF cost effectiveness”, “Cost efficiency”, “Cost comparison”. Все опубликованные источники литературы прошли идентификацию в электронной базе PubMed. При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 10 лет (с 2010 по 2020 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, без ограничения по дизайну исследований.

А также использовались данные, предоставленные заявителем для расчета нагрузки на бюджет.

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки, экономические расчеты с учетом данных Казахстана, стоимость существующих методов в Казахстане).

Поиск данных по оценке экономической эффективности в международной базе данных PubMed результатов не дал.

Ориентировочная стоимость проведения метода нРИФ в таблице 2.

Таблица 2: Сравнительная характеристика методов и ориентировочной стоимости нРИФ и компараторов

Методы нРИФ (заявляемая технология)	Ст-ть (тг)	Чув-ть	Спец-ть	Компараторы	Ст-ть (тг)	Разница (%)	Чув-ть	Спец-ть
«Скрининговый тест для определения антител IgG к нативной ДНК методом нРИФ»	5289,8			Определение аутоиммунных Ig G к двуспиральной ДНК методом иммунохемилюминисценции	4 443,7	-16%		
Скрининговый тест для определения АНА на клеточной линии Нер-2 методом нРИФ	1874,5	0,83	0,81	Определение антинуклеарных аутоантител (ANA) в сыворотке крови ИФА-методом	1 630,0	-13%	0,73	0,94
		0,87	0,72	Определение антинуклеарных аутоантител (ANA) в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции»	4 972,9	165%	0,63	0,87



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№363 от 30.11.2020 года

16 из 20

Отчет оценки медицинской технологии

Скрининговый тест для определения антител к цитоплазмическим антигенам нейтрофилов (АНЦА) методом нРИФ»	9259,4	0.72	0.93 ³⁵	Определение анти нейтрофильных цитоплазматических Ig G (ANCA combi) в сыворотке крови ИФА-методом»	1 956,9	-79%	0,81	0,98 ³⁶
				Определение антинейтрофильных цитоплазматических Ig G (ANCA combi) в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции»	3 018,8	-67%		
Комбинированого скринингового и подтверждающего теста для определения АНЦА в комплексе аутоантител к anti-MPO, anti-RP3, anti-GBM методом нРИФ»	10621,7	0.72	0.92	Определение анти нейтрофильных цитоплазматических Ig G (ANCA combi) в сыворотке крови ИФА-методом»	1956,9 + цена МРО, RP3, GBM	-49%	0.66	0.92
	10 621,7			«Определение антинейтроф-х цитоплазматических Ig G (ANCA combi) в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции»	3018,8 + цена МРО, RP3, GBM	-39%		

Компараторы для «Скринингового теста для определения комплекса антител для диагностики аутоиммунного поражения печени (АГМА, АМА, АПКЖ, ЛКМ, АНА) методом н РИФ - 9 264,53 тенге» и «Комбинированого скринингового и подтверждающего теста для определения антител класса IgA к эндомиозию, тканевой трансглутаминазе, глиадину методом нРИФ – 10 256, 35 тенге» в тарификаторе отсутствуют.

Данные о количестве пациентов с аутоиммунными заболеваниями отсутствуют. Однако прогностическая заболеваемость была рассчитана с помощью средних значений по международным исследованиям. (Таблица 3)

³⁵ Russell, K. A., Wiegert, E., Schroeder, D. R., Homburger, H. A., & Specks, U. (2002). Detection of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies under Actual

³⁶ Mandl, L. A., Solomon, D. H., Smith, E. L., Lew, R. A., Katz, J. N., & Shmerling, R. H. (2002). Using Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Testing to Diagnose Vasculitis. Archives of Internal Medicine, 162(13),



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№363 от 30.11.2020 года

17 из 20

Отчет оценки медицинской технологии

**Таблица 3: Ориентировочные затраты на скрининг аутоиммунных заболеваний
методом нРИФ и компараторов**

Нозология	Распространенность	Общее кол-во	Нагрузка на бюджет методом нРИФ	Нагрузка на бюджет компараторами	Разница
СКВ	23,53 на 100 000	4448	23 529 252,8 тг	19 765 977,9 тг	3, 763 млн тг
Дерматополимиозит	9,63 на 1 000 000	182	341 168,1 тг	296 667,28 тг – ИФА 905 080,54 тг - ХИА	44 501,2 тг -563 912,44 тг
Системный склероз	20,55 на 100 000	3884	7,280 млн тг	6,331 млн тг – ИФА 19,315 млн тг - ХИА	0,95 млн тг -12,1 млн тг
Сухой синдром (Шегрена)	41,3 на 100 000	7806	14,632 млн тг	12,724 млн тг – ИФА 38,819 млн тг- ХИА	1,9млн тг -24,187
СЗСТ	1,9 на 100 000	359	661 716,15 тг	585 170 тг – ИФА 1,785 млн тг- ХИА	76556тг -1,124 млн тг
Синдром Гудпасчера	1,15 на 1 000 000	22	203 707тг	43 051 тг – ИФА 66414,48 тг- ХИА	160 656 тг 137 292,52 тг
Гранулематоз Вегенеза	15 на 1 000 000	284	2,63 млн тг	555 766,64 тг – ИФА 857 350,56 тг- ХИА	2,075 млн тг 1,77 млн тг
Микроскопический полиангиит	3,6 на 1 000 000	68	629 640,6 тг	133 073 тг – ИФА 205 281,12 тг- ХИА	496567 тг 424 359тг
Синдром Чарга-Стросса	3,5 на 1 000 000	66	611 121,7 тг	129 159,36 тг – ИФА 199 243,44 тг- ХИА	481 840тг 411 878тг
Аутоиммунный гепатит	1,45 на 100 000	274	2.54 млн тг	Нет компаратора	
Первичный склерозирующий холангит	0,9 на 100 000	170	1,57 млн тг	Нет компаратора	

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	18 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

Первичный билиарный цирроз	38,5 на 100 000	7277	67,417 млн тг	Нет компаратора	
Целиакия	1 к 262	72 137	618,328 млн тг	559,211 млн тг - ИФА 139,148 млн тг - ХИА	59,177 млн тг 479,18 млн тг
ВСЕГО			740,373 млн тг, (668,846 млн тг, без трех методов, не имеющих компараторов)	599,717 млн тг – ИФА 201,157 млн тг - ХИА	

В целом, скрининговые тесты методом нРИФ дороже, чем альтернативные тесты.

5. Важность для системы здравоохранения (психологические, социальные и этические аспекты; организационные и профессиональные последствия; экономические последствия: последствия для ресурсов, анализ влияния на бюджет)

Метод будет применяться для диагностики аутоиммунных заболеваний. Непрямая иммунофлюоресценция позволит с высокой чувствительностью определять антинуклеарные антитела. Что в свою очередь поможет значительно повысить качество лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний, значительно расширить охват населения и тем самым увеличить раннюю диагностику АИЗ.³⁷

Исследований по экономической эффективности не было обнаружено. Однако была посчитана прогностическая потребность для метода нРИФ и компараторов. Приблизительно тест потребуется для 96 тыс. человек, где основную долю составят пациенты с целиакией.

6. Обсуждение (краткое изложение результатов, обсуждение релевантности, ограничения исследования)

В данный отчет были включены два систематических обзора, три исследования контроль-случай и международная рекомендация по диагностированию АНА.

Согласно исследованиям по клинической безопасности и эффективности, метод НИФ показал схожую чувствительность по сравнению с методом ИФА (82,3% против 81,6%, соответственно, $p = 0,928402$,) (уровень доказательности – А). Более того, из-за невысокой специфичности по сравнению с ИФА, комбинация НИФ и ИФА поможет увеличить диагностическую точность определения аутоиммунных заболеваний (0,81 для НИФ и 0,94

³⁷ Ghanadan, A., Saghazadeh, A., Jahanzad, I., & Rezaei, N. (2015). Clinical aspects of indirect immunofluorescence for autoimmune diseases. Expert Review of Clinical Immunology, 11(5), 597–616. doi:10.1586/1744666x.2015.1027152

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	19 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

для ИФА соответственно) (уровень доказательности – А). Некоторые наборы ИФА имеют сравнимую или превосходящую диагностическую чувствительность с НИФ, однако, из-за более низкой специфичности положительные образцы ИФА должны быть перепроверены (уровень доказательности –С). В добавок комбинация ХИА и НИФ поможет улучшить эффективность определения СКВ. (Уровень доказательности – С)

Из-за увеличения количества видов альтернативных методов диагностики международная группа экспертов создала рекомендации по тестированию АНА различными методами. Согласно данной рекомендации НИФ является эталонным методом для скрининга АНА. Можно использовать альтернативные методы помня, что соотношение ложноотрицательных и ложноположительных результатов этих методов может быть различным.

Основная цель скрининговых тестов - выявить раннее заболевание или факторы риска заболевания у большого числа практически здоровых людей.

Цель диагностического теста - установить наличие (или отсутствие) заболевания как основу для принятия решения о лечении у лиц с симптомами или положительными результатами скрининга (подтверждающий тест).³⁸

Поиск экономической эффективности в международной базе данных PubMed результатов не дал.

Ограничения, в виде отсутствие исследований об экономической эффективности указывают на необходимость проведения дальнейших крупномасштабных исследований по экономической эффективности рассматриваемой технологии.

Общая прогностическая заболеваемость была рассчитано с помощью средних значений по международным данным и конвертирован на население Казахстана. Приблизительно данный тест потребуется 96 977 пациентам. При этом, прогностическая нагрузка на бюджет методом нРИФ на все заявленные тесты составит **740,373 млн тг** в год и **668,732 млн тг** в год, на тесты, имеющие компараторов в действующем тарификаторе что на 69,1 млн тг дороже чем методом ИФА и около 467 млн тг, чем ХИА. При этом, основную долю затрат (618,328 млн тг) составляет скрининг тест на пациентов с целиакией.

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

1) НИФ является эффективным скринговым тестом для выявления АИЗ, с чувствительностью 82% и сопоставимой с методом ИФА и специфичностью 81%, уступающей ИФА (94%)

³⁸ Health Knowledge. (2018, March 07). Differences between screening and diagnostic tests and case finding. Retrieved November 19, 2020, from <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2c-diagnosis-screening/screening-diagnostic-case-finding>

	РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан	
	Центр экономики и оценки технологий здравоохранения	
Отдел оценки технологий здравоохранения	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	№363 от 30.11.2020 года	20 из 20
Отчет оценки медицинской технологии		

7. Выводы, преимущества и недостатки метода

1) НИФ является эффективным скринговым тестом для выявления АИЗ, с чувствительностью 82% и сопоставимой с методом ИФА и специфичностью 81%, уступающей ИФА (94%)

2) Комбинация нРИФ и ИФА или нРИФ и ХИА увеличивает эффективность выявления АИЗ (уровень доказательности – А).

3) Прогностическая нагрузка на бюджет составит 740,373 млн тг.

Преимущества:

- Высокая чувствительность
- Непрямой метод обычно дает в 6-7 раз более яркую флуоресценцию, чем прямой метод.

Недостатки:

- Анализ занимает много времени и часто выполняется вручную, а его интерпретация субъективна и зависит от квалификации технического специалиста;
- Несмотря на усилия по стандартизации, различия между коммерческими наборами приводят к высокой вариабельности с точки зрения чувствительности, специфичности;
- Из-за низкой специфичности его следует использовать только для скрининга новых случаев, а положительные результаты следует отправлять на подтверждение по профилю АНА для определения наличия специфических антител.

8. Приложения (список литературы, таблицы, рисунки)

Ведущий специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ



Бейсахметов Е.Б.

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ



Жусупова А. Е.

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ



Жолдасов З.К.

Руководитель ЦЭиОТЗ



Табаров А.Б.