

УДК 616:612.017.1

ББК 52.54

И53

*Рецензенты*

*Ю.А. Владимиров*, академик РАН, доктор биологических наук, заведующий кафедрой медицинской биофизики медицинского факультета МГУ

*Г. А. Яровая*, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России

*Редактор*

*Владимир Владимирович Долгов*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ

Иммунехимический анализ в лабораторной медицине. Учебное  
И53 пособие / Под ред. В.В. Долгова. - М.-Тверь: ООО «Издательство  
«Триада», 2015. - 418 с.  
ISBN 978-5-94789-695-4

Учебное пособие разработано в соответствии с содержанием программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «клиническая лабораторная диагностика». Пособие направлено на популяризацию использования современной лабораторной технологии иммунехимического анализа для решения клинических задач, эффективной диагностики широкого спектра патологий. Пособие включает главы по обзору используемых для лабораторного исследования модификаций, обеспечения качества на всех этапах иммунехимического анализа, валидации получаемых результатов. Клиническое значение иммунехимического анализа представлено в главах по диагностике инфекционных, эндокринных, метаболических, аутоиммунных, аллергических заболеваний, диагностике патологии почек. В пособии представлены сведения по широкому спектру новых биомаркеров, определяемых иммунехимическими методами и внедряемых в клиническую практику для диагностики, мониторинга течения патологических процессов и оценки эффективности лечения. Авторы пытались ограничиться сведениями, необходимыми для решения конкретных клинических задач в наиболее востребованных областях медицинской практики.

Учебное пособие предназначено для врачей клинической лабораторной диагностики, врачей клинических специальностей, активно использующих результаты лабораторных исследований, а также студентов медицинских и биологических вузов.

Издание выпущено при поддержке компании БиоХимМак.

УДК 616:612.017.1

ББК 52.54

© В.В. Долгов, А.В. Бугров, О.Е. Гичкун, В.Е. Колупаев,  
Е.Ю. Малиникова, Н.Г. Ракова, А.П. Ройтман,  
Н.С. Рытикова, А.В. Селиванова, И.В. Силина,  
М.А. Смирнова, О.П. Шевченко, 2015

ISBN 978-5-94789-695-4

© Оформление ООО «Издательство «Триада», 2015

## Содержание

Список сокращений.....	15
Введение.....	19
Глава 1 Иммунохимические методы в современной клинко-диагностической лаборатории.....	21
<i>В.В. Долгов, Г.Г. Ракова, Н.С. Рытикова, А.В. Бугров</i>	
Характеристика иммунохимических методов.....	21
Принципы иммунохимических методов.....	21
Классификация иммунохимических методов.....	22
Иммунохимические методы без использования специальных меток.....	23
Преципитация.....	23
<i>Реакция кольцепреципитации.....</i>	23
<i>Реакция преципитации в геле по Оухтерлони.....</i>	24
<i>Радиальная иммунодиффузия по Манчини.....</i>	24
<i>Иммуноэлектрофорез.....</i>	25
Агглютинация.....	26
Реакция связывания комплемента и реакция лизиса.....	28
Турбидиметрия и нефелометрия.....	28
Иммунологические методы с использованием специфических меток.....	33
Радиоиммунный анализ.....	34
Иммуноферментный анализ.....	34
<i>Твердофазный ИФА в микроплашетном формате.....</i>	35
<i>Непрямой неконкурентный гетерогенный ИФА.....</i>	35
<i>Особенности качественного анализа.....</i>	38
<i>Возможные причины проблем при проведении ИФА.....</i>	40
Иммунохроматография.....	41
Иммунный блотинг.....	43
Люминесценция.....	45
<i>Иммунофлуоресценция.....</i>	47
<i>Иммунохемилюминесценция.....</i>	50
Технология иммунологических биочипов.....	53
Заключение.....	53
Глава 2. Обеспечение качества иммунохимического анализа.....	56
<i>В.Е. Колупаев, А.В. Бугров, Н.С. Рытикова</i>	
Преаналитический этап лабораторного анализа.....	56

Внелабораторная часть преаналитического этапа.....	57
<i>Назначение анализа и оформление заявки.....</i>	<i>57</i>
<i>Подготовка пациента.....</i>	<i>58</i>
<i>Взятие проб пациента.....</i>	<i>61</i>
<i>Транспортировка образцов. Влияние времени и температуры.....</i>	<i>64</i>
Лабораторная часть преаналитического этапа.....	65
<i>Регистрация и хранение образцов. Пробоподготовка.....</i>	<i>65</i>
<i>Контроль качества на преаналитическом этапе.....</i>	<i>67</i>
Аналитический этап лабораторного анализа.....	68
Требования к тест-системам и оборудованию.....	69
<i>Регистрация тест-систем и оборудования.....</i>	<i>69</i>
<i>Требования к качеству тест-систем.....</i>	<i>72</i>
<i>Условия работы в иммунохимической или серологической лаборатории.....</i>	<i>81</i>
<i>Критерии качества работы оборудования.....</i>	<i>82</i>
<i>Вода для лабораторных исследований.....</i>	<i>8В</i>
Контроль качества исследований на аналитическом этапе.....	83
<i>Внутрилабораторный контроль качества.....</i>	<i>86</i>
<i>Внутрилабораторный контроль качества неколичественных тестов . .</i>	<i>94</i>
<i>Внешняя оценка качества лабораторных исследований.....</i>	<i>99</i>
Постаналитический этап.....	105
<i>Применение компьютерных систем для автоматизации аналитического и постаналитического этапов исследований.....</i>	<i>106</i>
<b>Глава 3. Диагностика инфекционных заболеваний.....</b>	<b>109</b>
<i>В.Е. Колупаев, Е.Ю. Малинникова, Н.Г. Ракова</i>	
Иммунохимический анализ в диагностике инфекционных заболеваний.....	109
Серонегативный период (серологическое окно). Сероконверсия.....	109
Динамика антительного ответа при инфекции.....	110
Количественный анализ содержания антител класса IgG.....	112
Стратегии лабораторного тестирования.....	112
Острые и хронические вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция.....	114
Гепатит А.....	115
<i>Антитела класса IgM (IgM anti-HAV).....</i>	<i>116</i>
<i>Общие антитела или антитела класса IgG (IgG anti-HAV).....</i>	<i>116</i>
Гепатит В.....	117
<i>Поверхностный антиген (HBsAg).....</i>	<i>118</i>
<i>Антиген инфекционности (HBeAg).....</i>	<i>119</i>
<i>Общие антитела к ядерному антигену (anti-HBc).....</i>	<i>119</i>

## Содержание

Антитела к поверхностному антигену (anti-HBs).....	120
Антитела IgM к ядерному антигену (anti-HBc IgM).....	121
Антитела к e-антигену (anti-HBe).....	121
Определение ДНК вируса гепатита В методом ПЦР.....	122
Гепатит Дельта (D).....	122
Антитела IgM (анти-HDV IgM).....	123
Антитела IgG (анти-HDV IgG) .....	123
Гепатит С.....	123
НСV-антитела.....	126
НСV-антиген.....	126
Совместное определение антигена и антител к вирусу гепатита С . .	127
Определение РНК НCVметодом ПЦР.....	128
ВИЧ-инфекция.....	129
Порядок лабораторного исследования на ВИЧ-инфекцию.....	131
ИФА в скрининговых исследованиях.....	131
Иммуноблот.....	135
ИФА и ПЦР в ранней диагностике ВИЧ-инфекции.....	136
Диагностика инфекций, передающихся половым путем.....	138
Сифилис.....	138
Ответ иммунной системы на сифилис.....	138
Лабораторная диагностика сифилиса.....	139
Эффективность современных методов диагностики сифилиса.....	141
Хламидиоз.....	142
Антигены хламидий.....	143
Антитела к хламидиям.....	143
Диагностика внутриутробных инфекций (инфекции TORCH-группы).....	144
Токсоплазмоз .....	144
Патогенез и клиника у взрослых.....	145
Патогенез и клиника у новорожденных.....	146
ИФА в лабораторной диагностике токсоплазмоза.....	146
Краснуха.....	147
Патогенез и клиника у взрослых.....	148
Патогенез и клиника у новорожденных.....	148
Лабораторная диагностика краснухи.....	149
Цитомегаловирусная инфекция.....	149
Патогенез и клиника у взрослых.....	150
Патогенез и клиника у новорожденных.....	150
Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции.....	151
Герпетическая инфекция, или простой герпес.....	152

<i>Герпетическая инфекция у беременных</i> .....	152
<i>Неонатальный герпес</i> .....	153
<i>ИФА в лабораторной диагностике герпетической инфекции</i> .....	153
Авидность антител. Применение в диагностике инфекционных заболеваний .	154
Иммунохимические тест-системы в диагностике септических состояний . .	157
<i>О.П. Шевченко, О.Е. Гичкун</i>	
<i>Прокальцитонин</i> .....	158
<i>С-реактивный белок</i> .....	161
<i>Диагностическое значение СРВ при инфекциях</i> .....	163
Глава 4. Диагностика эндокринных нарушений.....	165
<i>А.В. Селиванова, Н.Г. Ракова, М.А. Смирнова, В.В. Долгов</i>	
Гипоталамус-гипофиз.....	165
Гипопитуитаризм.....	167
Опухоли гипофиза.....	167
<i>Акромегалия</i> .....	168
<i>Болезнь Иценко-Кушинга</i> .....	168
Диагностика заболеваний щитовидной железы.....	170
Тиреоидная система.....	170
<i>Особенности функционирования щитовидной железы</i>	
<i>во время беременности</i> .....	172
<i>Гипертиреоз</i> .....	174
<i>Гипотиреоз</i> .....	176
<i>Эутиреоидный зоб</i> .....	178
<i>Тиреоидит</i> .....	179
Диагностическое значение лабораторных тестов, характеризующих	
тиреоидную функцию .....	181
<i>Тиреотропный гормон (ТТГ)</i> .....	181
<i>Тироксин (Т<sub>4</sub>), свободный тироксин (свТ<sub>4</sub>)</i> .....	182
<i>Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), свободный Т<sub>3</sub> (свТ<sub>3</sub>)</i> .....	185
<i>Тиреоглобулин</i> .....	187
<i>Антитела к тиреопероксидазе</i> .....	188
<i>Антитела к тиреоглобулину</i> .....	189
<i>Антитела к рецепторам ТТГ</i> .....	189
Иммунохимические методы в лабораторной диагностике	
заболеваний щитовидной железы.....	191
Гормональная регуляция репродуктивной функции мужчин.....	193
Мужской гипогонадизм или тестикулярная недостаточность.....	193
<i>Первичная гонадная недостаточность</i> .....	194
<i>Вторичный гипогонадизм</i> .....	195

## Содержание

Лабораторная диагностика мужского гипогонадизма.....	197
Диагностическое значение лабораторных тестов, характеризующих репродуктивную функцию мужчин.....	200
Фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон . . . .	200
Пролактин.....	203
Ингибины.....	203
Сексстероид-связывающий )3-глобулин (SHBG).....	205
Антиспермальные антитела.....	206
Гормональная регуляция репродуктивной функции женщин.....	210
Гормональная регуляция менструального цикла.....	210
Женский гипогонадизм.....	212
Гормональная диагностика аменореи.....	213
Фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон . . . .	214
Пролактин.....	215
Эстрадиол - 17-бета (E2).....	216
Прогестерон.....	217
Антимюллеров гормон.....	218
Отдельные гормоны.....	224
Соматотропный гормон (гормон роста).....	224
Адренокортикотропный гормон.....	225
Кортизол.....	226
Альдостерон.....	227
Ренин (рениновая активность плазмы).....	228
Ангиотензин-превращающий фермент.....	230
<b>Глава 5. Диагностика метаболических нарушений</b> .....	<b>232</b>
<i>В.В. Долгов, О.П. Шевченко, Н.С. Рытикова, А.В. Селиванова</i>	
Патология сердечно-сосудистой системы.....	232
Метаболический синдром.....	232
Абдоминальный висцеральный жир-гормонально-активный орган . . .	234
Лептин.....	235
Грелин.....	237
Дезацил-грелин.....	239
Агути-родственный белок.....	239
Адипонектин.....	241
Резистин.....	242
Атеросклероз .....	242
Аполипопротеины.....	243
Липопротеин (а).....	244
Оксисленные липопротеины низкой плотности.....	246

Гипергомоцистеинемия.....	247
Высокочувствительный С-реактивный белок.....	249
Эндотелии.....	250
Ассоциированный с беременностью белок-А плазмы.....	251
Лиганд CD40.....	253
Плацентарный фактор роста (PICF).....	254
Острый инфаркт миокарда.....	256
Миоглобин.....	256
Тропонин Т и тропонин 1.....	257
Сердечный белок, связывающий жирные кислоты.....	258
Креатинфосфокиназа, изофермент КК-МВ.....	259
Стандарты и рекомендации по лабораторной диагностике острого коронарного синдрома.....	260
Хроническая сердечная недостаточность.....	261
Мозговой натрийуретический пептид.....	261
ST2-маркер сердечной недостаточности.....	264
Сахарный диабет.....	266
Сахарный диабет типа 1.....	266
Антитела к антигенам клеток островков Лангерганса.....	268
Аутоантитела к собственному инсулину.....	268
Аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе.....	268
Сахарный диабет типа 2.....	269
Инсулин, С-пептид и проинсулин.....	270
Микроальбумин.....	274
Метаболические заболевания костной ткани.....	275
Первичный и вторичный остеопороз.....	276
Лабораторное обследование больного с остеопорозом или с подозрением на остеопороз.....	278
Гиперпаратиреоз .....	278
Первичный гиперпаратиреоз.....	278
Вторичный и третичный гиперпаратиреоз.....	278
Злокачественные заболевания костной ткани.....	279
Болезнь Педжета.....	279
Иммунохимические маркеры ремоделирования костной ткани.....	280
Костная щелочная фосфатаза.....	281
Остеокальцин.....	282
Пиридинолин и дезоксипиридинолин.....	283
Карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена I типа . . .	284
Карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена I типа . . . .	285

## Содержание

Тартратрезистентная кислая фосфатаза.....	286
25-ОН Витамин D.....	287
Рекомендации по определению лабораторных маркеров костной ткани . .	288
Глава 6. Диагностика заболеваний почек.....	291
<i>В.В. Долгов, Н.С. Рытикова, М. А. Смирнова</i>	
Хроническая болезнь почек.....	291
Оценка функции почек.....	292
Протеинурии.....	292
Цистатин С (ЦсС).....	299
Симметричный диметиларгинин (SDMA).....	300
Альфа-1-микроглобулин (α1-МГ) в моче и сыворотке крови.....	301
Альфа-2-макроглобулин (α2-МГ) в моче и сыворотке крови.....	301
Бета-2-микроглобулин (β2-МГ) в моче.....	302
Коллаген IV типа в моче.....	302
α-глутатион S-трансфераза (α-CST) в моче.....	302
п-глутатион S-трансфераза (п-CST) в моче.....	302
Уромодулин (белок Тамма-Хорсфалла).....	303
Фактор роста фибробластов 23 (фосфатонин, FGF23).....	303
N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза (NAG).....	304
Маркеры генетически обусловленных заболеваний почек.....	304
Маркер синдрома Альпорта (иммуногистохимический метод определения изоформ коллагена IV типа).....	304
Маркеры подоцитопатии.....	305
Нефрин.....	308
Подоцин.....	309
Подокаликсин.....	309
Трансмембранный рецепторный потенциальный канал-6 (TRPC6). . .	310
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF).....	311
Острое повреждение почек.....	312
Липокалин-2/NGAL.....	313
Молекула повреждения почек-1 (TIM-1/KIM-1), экспресс-тест.....	315
Кальпротектин в моче.....	317
Глава 7. Опухолевые маркеры.....	319
<i>А.П. Ройтман, И.А. Силина</i>	
Общая характеристика опухолевых маркеров.....	319
Опухоли, для которых в диагностических целях используются опухолевые маркеры.....	326
Опухоли яичников.....	326



Рак шейки матки.....	327
Опухоли эндометрия.....	328
Колоректальный рак.....	329
Рак поджелудочной железы.....	331
Рак желудка.....	332
Рак пищевода.....	332
Гепатоцеллюлярная карцинома.....	333
Опухоли молочной железы.....	333
Опухоли яичка.....	334
Опухоли легкого.....	334
Мелкоклеточный рак легкого.....	335
Немелкоклеточный рак легкого.....	336
Опухоли простаты.....	336
Рак мочевого пузыря.....	337
Злокачественная меланома.....	338
Рак щитовидной железы.....	339
Феохромоцитома.....	340
Характеристики опухолевых маркеров.....	341
Раковый антиген 125 (CA125).....	341
Белок 4 эпидидимуса человека (HE4).....	341
Ингибин В..... v.....	342
Хорионический гонадотропин человека.....	342
Альфа-фетопротеин (АФП).....	343
Тканевой полипептидный антиген (TPAcyk).....	344
Тканевой полипептидный специфический антиген (TPS).....	344
Антиген рака мочевого пузыря (BTA).....	344
Белок 22 ядерного матрикса (NMP22).....	344
Маркер рака мочевого пузыря (UBC).....	345
Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC).....	345
Раково-эмбриональный антиген (РЭА).....	346
Раковый антиген 19-9 (CA19).....	347
Раковый антиген 242 (CA242).....	347
Раковый антиген 72-4 (CA72-4).....	348
Раковый антиген 15-3 (CA15-3).....	348
Нейрон-специфическая енолаза (HCE).....	348
Фрагмент цитокератина 19 (CYFRA21-1).....	349
Прогастрин рилизинг пептид (Pro-GRP).....	349
Простатаспецифический антиген, общий и свободный (ПСАобщ, ПСАсв).....	349

## Содержание

Тиреоглобулин.....	350
Кальцитонин.....	351
Белок S100 .....	351
Хромогранин А (СдА).....	352
Глава 8. <b>Диагностика аутоиммунных заболеваний</b> .....	354
Н.С. Рытикова, В.В. Долгов	
Ревматические заболевания.....	355
Ревматоидный артрит.....	356
Ревматоидный фактор.....	358
Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ).....	359
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.....	359
Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину. .	360
Системная красная волчанка.....	361
Антинуклеарные антитела.....	362
Антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте.....	365
Антитела к гистонам.....	366
Антитела к нуклеосомам.....	367
Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам.....	367
Антитела к компоненту Sm.....	367
Антитела к рибосомальному белку Р.....	368
Циркулирующие иммунные комплексы.....	368
Смешанное заболевание соединительной ткани.....	369
Антитела к ШРНП.....	369
Синдром Шегрена.....	369
Антитела к SS-A/Ro (Rober) SS-A/Ro антигену.....	370
Антитела к SS-B/La (Lane) SS-B/La антигену.....	370
Системная склеродермия.....	370
Антицентромерные антитела.....	371
Антитела к Scl-70 .....	371
Антитела к РНК-полимеразе III.....	371
Полимиозит.....	372
Миозит-специфические антитела.....	372
Антифосфолипидный синдром.....	373
Антифосфолипидные антитела.....	374
Волчаночный антикоагулянт.....	375
Антитела к кардиолипину.....	375
Антитела к фосфолипидам.....	377
Кофакторы антифосфолипидных антител.....	377
Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину I (Р2-ГПИ).....	378

Антитела к аннексину V . . .	379
Антитела к протромбину	380
Системные васкулиты	380
Гранулематоз Вегенера	381
Антитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам	382
Антитела к протеиназе-3	382
Микроскопический полиартериит	383
Антитела к миелопероксидазе	383
Антитела к эластазе	383
Синдром Гудпасчера	383
Антитела к базальной мембране клубочков	384
Стратегии лабораторного тестирования ревматических заболеваний	384
Профили аутоантител для диагностики ревматических заболеваний . . .	384
Система комплемента	386
С3-компонент комплемента	386
С4-компонент комплемента	386
Антитела к C1q	386
С-реактивный белок	387
Аутоиммунная патология желудочно-кишечного тракта	388
Язвенный колит	388
Болезнь Крона	388
Лабораторные маркеры аутоиммунных заболеваний ЖКТ	388
Фекальный кальпротектин	388
ASCA-антитела (антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	391
Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость .	392
Антитела к лактоферрину	392
Антитела к лизоциму	392
Хронический гастрит и пернициозная анемия	392
Антитела к париетальным клеткам желудка	393
Антитела к внутреннему фактору	394
Целиакия	394
Рекомендации тестирования на целиакию	395
Рекомендации по серологической диагностике целиакии	396
Рекомендации по мониторингу пациентов с целиакией	397
Аутоиммунные заболевания печени	400
Аутоиммунный гепатит	400
Антинуклеарные антитела	402
Антитела к гладкой мускулатуре	402

## Содержание

Антитела к микросомам печени и почек I типа.....	403
Антитела к цитоплазматическому антигену печени.....	403
Антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (анти-SLA/LP).....	403
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA).....	404
Первичный билиарный цирроз печени.....	404
Антимитохондриальные антитела.....	404
Глава 9. <b>Аллергодиагностика</b> .....	407
<i>Н.Г. Ракова, Н.С. Рытикова, М.А. Смирнова</i>	
Классификация аллергических заболеваний.....	407
Лабораторная диагностика аллергических болезней.....	413