



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

Страница

№335 от 05.06.2020

1 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

1. Название отчета	«Определение мутации в генах HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1*05 при целиакии методом ПЦР»
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Бейсахметов Ерканат, магистр общественного здравоохранения, главный специалист отдела оценки технологий здравоохранения ЦЭиОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов у авторов отчета отсутствует
5. Заявленные показания	Согласно заявителю, определение генов HLA II КЛАССА - DQ2, DQ8, DQA1*05 при целиакии методом ПЦР является высокоточным методом диагностики, который основывается на исследовании генетического материала человека (ДНК).
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	Скрининг на антитела класса IgA к тканевой трансглютаминазе (anti- tissue transglutaminase IgA, tTG IgA). Приказ Министра здравоохранения РК от 31.12.2019 № КР ДСМ-156 B06.584.005 - Определение Ig A к целиакии в сыворотке крови ИФА-методом – 7078,82 тг. B06.585.005 - Определение Ig G к целиакии в сыворотке крови ИФА-методом – 7078,82 тг <sup>1</sup> Определение Ig A целиакии в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции 1457,88 Определение Ig G целиакии в сыворотке крови методом иммунохемилюминисценции 1457,88

**Краткая информация о технологии (структурированная)**

Гены HLA играют основную роль в определении восприимчивости к глютену. Непереносимость глютена связана с HLA-гаплотипами, риск развития целиакии обусловлен двумя генетическими локусами HLA-DQ2 и HLA-DQ8, которые принимают участие в конечном иммунном ответе. Соответственно, если анализ показывает, что у обследуемого человека нет этих генов – значит, он не может болеть целиакией и нет никакой необходимости подвергать его дальнейшему обследованию.

Исследование представляет собой удобный способ диагностики, т.к. не требует, в отличие от гистологии, сложного получения биоматериала. Этот метод особенно полезен, если имеются основания подозревать непереносимость глютена, но тесты крови на антитела отрицательны, а биопсия нежелательна (ввиду неудобства или непереносимости процедуры).

<sup>1</sup> Тарификатор на мед услуги 2020г необходима полная ссылка.  
<http://adilet.zan.kz/rus/archive/docs/V1800017353/17.02.2020>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№335 от 05.06.2020</i>	<i>2 из 13</i>

**Отчет оценки медицинской технологии**

На сегодняшний день доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (MCHII) HLA-DQ2.5 (DQA1\*05, DQB1\*02) и HLA-DQ8 (DQA1\*03, DQB1\*0302), расположеными на бр21 хромосоме. Гаплотип HLA-DQ 2.5 выявляется у 90-95% пациентов, HLA-DQ8 - у остальных 5-10%. Отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей делает развитие заболевания невозможным.

**Резюме (результат экспертизы)**

Согласно проведенному поиску доказательств диагностической и клинической эффективности метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью и позволяет исключить диагноз целиакии, при противоречивых результатах серологических тестов и биопсии, однако метод не предусматривает его применение в качестве первичного теста для верификации диагноза. Затраты на проведение HLA генотипирования с учетом показаний к исследованию при подозрении на целиакию зависят от частоты случаев сомнительных результатов диагностических тестов первой линии и могут составлять от 43,1 млн до 533 млн тенге в год.

Заявителю рекомендуется пересмотреть название технологии, в связи с тем, что применение «при целиакии» подразумевает факт уже подтвержденного диагноза целиакии и использование термина «определение мутаций генов» в данном тесте неуместно, ввиду того, что метод подразумевает определение не мутаций, а самих генов DQ2, DQ8, определяющих предрасположенность к заболеванию целиакией. Остается не раскрытым вопрос практической значимости указания в названии технологии аллеля DQA1\*05, прописанного наряду с DQ2-8, учитывая тот факт, что он совместно с аллелью DQB1\*02 формирует гаплотип DQ2.5, отвечающим за развитие ряда аутоиммунных заболеваний.

**Список аббревиатур и сокращений**

HLA - антиген лейкоцитов человека.

ПЦР – полимеразная цепная реакция

SBT - метод последовательного типирования

RSCA - Референс-странд-опосредованный конформационный анализ

Ig A – Иммуноглобулин А

Ig G – Иммуноглобулин Г

SSP-PCR - Одиночный специфический праймер-ПЦР

DQ2, DQ8 – гетеродимеры

ИФА – иммуноферментный анализ

**1. Цель отчета**

Оценка диагностической и экономической эффективности метода определения генов HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1\*05 методом ПЦР для диагностики целиакии.

**2. Описание проблемы**

**2.1. Описание заболевания (причины, факторы риска)**



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Nомер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	3 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее пищеварительный тракт генетически предрасположенных лиц, имеющих непереносимость основного белка злаков (глютена). Гены HLA играют основную роль в определении восприимчивости к глютену. Риск развития целиакии напрямую связан с генетическими локусами HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Соответственно, в случае отсутствия этих генов, диагноз целиакии исключается. В первую очередь заболевание повреждает кишечник (тонкий кишечник), так как препятствует всасыванию питательных веществ. Глютен - это белок, содержащийся в пшенице, ржи и ячмене. Он также может присутствовать в других товарах, таких как витамины и добавки, средства для волос и кожи, зубные пасты и бальзамы для губ.

Специфической, этиотропной или патогенетической терапии целиакии на сегодняшний день не существует. Но соблюдение безглютеновой диеты должно помочь контролировать симптомы и предотвратить долгосрочные осложнения заболевания.

Целиакия - генетическая болезнь. Анализ крови может помочь врачу поставить диагноз. Тестирование, как правило, рекомендуется только людям с повышенным риском развития целиакии, например, людям с семейным анамнезом заболевания. Это означает, что при наличии кровного родственника с целиакией, существует повышенный риск ее развития. Это аутоиммунное заболевание встречается у 5-10% членов семьи людей с диагнозом целиакия.<sup>2</sup>

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

Целиакия - распространенное заболевание в США и Европе. Относительно равномерная распространенность обнаружена во многих странах, согласно исследованиям (Singh, 2019 и Sood 2006)<sup>34</sup>, общая серораспространенность и подтвержденная распространенность биопсией, составляет 1,4% и 0,7%, соответственно. Целиакия несколько реже встречается в Южной Америке, на Ближнем Востоке, в Турции и в странах Африки к югу от Сахары.

Женщины несколько чаще страдают целиакией.<sup>1</sup> В клинической практике они составляют почти две трети диагностированных пациентов. Первый пиковый период заболевания приходится на детский возраст - около 6-7 лет, но целиакия может возникнуть сразу после приема глютена. Второй, более крупный пик приходится на четвертое и пятое десятилетия. Хотя наиболее распространенный возраст для диагностики в США - около 40 лет<sup>5</sup>

Молчаливая (бессимптомная) целиакия является серологическим и гистологическим свидетельством наличия целиакии, но без каких-либо явных

<sup>2</sup> National Health System UK. *Celiac disease*. Retrieved from <https://www.nhs.uk/conditions/coeliac-disease/>

<sup>3</sup> Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):823-36. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037

<sup>4</sup> Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;21(10):1622-5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04281.x

<sup>5</sup> Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S74-8 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.02.016



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	
<b>Отчет оценки медицинской технологии</b>		

клинических симптомов или признаков дефицитных состояний. Доля больных целиакией, страдающих действительно молчаливой болезнью, неизвестна, но считается, что она составляет, по крайней мере около 20% пациентов.<sup>5</sup>

Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на аглиадиновую диету. Рефрактерная форма целиакии (при безусловном исключении нарушений аглиадиновой диеты) совершенно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска. Рефрактерная целиакия диагностируется на основании сохранения или повторного появления клинических симптомов целиакии при строгом соблюдении безглютеновой диеты в течение 6–12 месяцев, при отсутствии других причин возникновения клинических симптомов, в том числе онкологии. Частота возникновения рефрактерной целиакии у пациентов с целиакией малоизвестна, однако, по имеющимся данным, она составляет около 1%.<sup>6</sup>

### 2.3. Современная ситуация в Казахстане (в мире)

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. Основными клиническими проявлениями целиакии у детей на примере г. Алматы являются низкорослость, костные изменения (деформации костей, карие, гипоплазия зубной эмали), анемия, психоневрологические нарушения и аллергические проявления. У детей казахской популяции при диагностике скрытых, латентных форм целиакии необходимо учитывать наличие не только аллелей DQA1\*0501, DQB1\*0201 и DQA1\*0301, DQB1\*0302, но и DRB 1\*10.<sup>7</sup>

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

В Казахстане впервые внедрено определение HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1\*05 при целиакии методом ПЦР. Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию. HLA-DQ2/DQ8 генотипирование должно использоваться для исключения целиакии, перед принятием решения о необходимости проведения глютеновой нагрузки. Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.

<sup>6</sup> Celiac disease. (n.d.). Retrieved from <https://bestpractice.bmjjournals.com/topics/en-us/636/epidemiology#referencePop7>

<sup>7</sup> 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>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<b>Номер экспертизы и дата</b>	<b>Страница</b>
	<b>№335 от 05.06.2020</b>	<b>5 из 13</b>

**Отчет оценки медицинской технологии**

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

Типизация HLA для целиакии, была разработана с использованием различных методологий. Эти диагностические методы имеют свои преимущества и недостатки. Например, два десятилетия назад Оттен и ее коллеги использовали серологический метод для HLA-DQ-типирования.<sup>8</sup> Этот метод имеет различные сложности, а также низкую точность. С ростом молекулярных подходов Михальски и др. использовали метод полиморфизма длины фрагмента рестрикции (RFLP-PCR) для определения гаплотипов HLA-DQ у пациентов с Целиакией.<sup>9</sup> Несмотря на то, что этот метод обладает высокой точностью по сравнению с серологическим методом, он был длительным, трудоемким и нуждался в секвенировании генов для верификации. После этого Олеруп и др. разработали методику Single Specific Primer-PCR (SSP-PCR), которая позволила выявить все аллели HLA-DQ. Метод SSP-PCR является чувствительным подходом, но для его применения потребовался пост-PCR процесс. Позже Мегиорни и др. определили HLA-DQ аллели у пациентов с Целиакией с помощью разработанных Олерапом праймеров. Так как эти праймеры имеют наложение с другими гаплотипами, такими как DQ3, DQ7 и DQ9, то имелся риск получения ложноположительных результатов.<sup>10</sup>

Монсур и др. использовали зонд TaqMan для определения аллелей HLA-DQ2/8 у пациентов с целиакии. Зонд TaqMan обладает приемлемой точностью, но он очень дорогой. Другой молекулярный метод, который недавно был использован для типизации HLA, включает метод последовательного типирования (Sequence-Based Typing, SBT), специфическую для последовательности гибридизацию олигонуклеотидных зондов (SSOPH), Референс-странд-опосредованный конформационный анализ (Reference Strand-mediated Conformation Analysis, RSCA) и ПЦР-ССП. Эти методы предоставляют мощные инструменты для определения аллелей HLA, но они имеют такие ограничения, как высокая стоимость (RSCA), трудоемкость (SSOPH) и непригодность для крупномасштабной (SBT) популяции. Многие из этих методов были оптимизированы и вышли на рынок в виде коммерческого комплекта, такого как Olerup SSP-Kits, однако, стоимость его на сегодняшний день высока<sup>11</sup>

**2.6.Опыт использования в мире (какие производители).**

<sup>8</sup> Otten, H. G., Tilanus, M. G. J., Barnstijn, M., Heugten, J. G., & Gast, G. C. (1995). Serology versus PCR-SSP in typing for HLA-DR and HLA-DQ: a practical evaluation. *Tissue Antigens*, 45(1), 36–40. doi: 10.1111/j.1399-0039.1995.tb02412.x

<sup>9</sup> Michalski, J. P., Mccombs, C. C., Arai, T., Elston, R. C., Cao, T., McCarthy, C. F., & Stevens, F. M. (1996). HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland. *Tissue Antigens*, 47(2), 127–133. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02525.x

<sup>10</sup> Megiorni, F., Mora, B., Bonamico, M., Nenna, R., Pierro, M. D., Catassi, C., ... Mazzilli, M. C. (2008). A rapid and sensitive method to detect specific human lymphocyte antigen (HLA) class II alleles associated with celiac disease. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 46(2). doi: 10.1515/cclm.2008.049

<sup>11</sup> Monsuur, A. J., Bakker, P. I. W. D., Zhernakova, A., Pinto, D., Verduijn, W., Romanos, J., ... Wijmenga, C. (2008). Effective Detection of Human Leukocyte Antigen Risk Alleles in Celiac Disease Using Tag Single Nucleotide Polymorphisms. *PLoS ONE*, 3(5). doi: 10.1371/journal.pone.0002270



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	6 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

Во всем мире существует большая разновидность ПЦР – наборов, предназначенных для выявления целиакии. По данным Rouvroye et al. 2019, которые сравнивали 3 различных набора (XeliGen kit, MLPA kit, CeliaSCAN kit), пришли к выводу, что все комплексы правильно определяют гены риска целиакии. Ресурсы лаборатории и намеченное использование должны определить предпочтение любого из наборов для набора определение HLA-DQ.<sup>12</sup>

Всемирная Гастроэнтерологическая Организация утверждает, что генотипирование HLA-DQ2/-DQ8 может служить важным методом для диагностики серонегативного заболевания и для исключения целиакии до проведения формальной глютеновой провокации.<sup>13</sup>

Согласно Рекомендации Европейского общества по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию для диагностирования целиакии 2020 (the ESPGHAN), HLA типирование не обязательно проводить у пациентов с положительным TGA-IgA, если провели диагностику целиакии с биопсией или если у них высокий сывороточный TGA IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) и EMA-IgA- положительный если у пациента отрицательные тесты на HLA DQ2 и DQ8, то риск развития целиакии очень низок, а положительный результат не подтверждает диагноз. Типирование HLA следует использовать в группах "повышенного риска", чтобы исключить целиакию. Для некоторых пациентов в группе риска, таких как диабет 1 типа, типирование HLA может быть экономически нецелесообразным из-за высокого процента HLA-положительных результатов.<sup>14</sup>

Согласно Рекомендации Европейское общество по изучению заболеваний целиакии (ESsCD), тестирование HLA-DQ2 / DQ8 не следует регулярно использовать при первоначальной диагностике целиакии. Генетическое тестирование может быть использовано для выявления лиц, входящих в группу риска, особенно членов семей первой степени пациентов с целиакией.

Тестирование HLA-DQ2/DQ8 должно использоваться для исключения целиакии в выбранных клинических ситуациях, в том числе:

- a) гистология Marsh 1-2 у серонегативных пациентов;
- b) Оценка пациентов, у которых не проводилось тестирование на целиакию до начала без глютеновой диеты;

<sup>12</sup> Rouvroye, M. D., Zijtvelt, S. V., Bonnet, P., Spierings, E., & Bontkes, H. J. (2019). HLA-DQ Typing Kits in Diagnosis and Screening for Celiac Disease. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 23(6), 418–422. doi: 10.1089/gtmb.2018.0329

<sup>13</sup> Всемирная Гастроэнтерологическая Организация. 2019. Целиакия. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации

<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-russian-2016.pdf>

<sup>14</sup> Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I., Kurppa, K., Mearin, M. L., Ribes-Koninckx, C., ... Wessels, M. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(1), 141–156. doi: 10.1097/mpg.0000000000002497



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	7 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

с) в тех случаях, когда результаты серологии и гистологии, специфичных для целиакии, являются противоречивыми.<sup>15</sup>

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

В Казахстане впервые внедрено определение HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1\*05 при целиакии методом ПЦР. Однако, в Казахстане ПЦР широко используется для диагностики различных заболеваний. У ПЦР высокие требования к соблюдению технологии и к профессионализму лаборантов. Если образец был загрязнен, анализ может дать ложный результат. Поэтому проводить ПЦР-диагностику лучше только в самых лучших лабораториях, где внедрены системы контроля качества работы.

**3. Клинический обзор**

**3.1.Методы, стратегия поиска по клинической эффективности и безопасности**

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “HLA II”, “HLA-typing”, “PCR-SSP”, “HLA II DQ2/DQ8”, “celiac disease”. Все опубликованные источники литературы идентифицировались 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. Было найдено 17 исследований, после предварительного анализа абстрактов было выбрано 6. Дизайны исследования были контроль-случай и наблюдательное исследование.

**3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности.**

В исследовании, Pallav et al., (2014) оценивалась эффективность HLA-тестирования при его применении к группам пациентов с различными характеристиками. Ретроспективное исследование было проведено в Центре целиакии при Медицинском центре Бет Исраэль Диконесс. Тестирование HLA было проведено на образцах крови методом ПЦР высокого разрешения с использованием коммерчески доступных праймеров. Всего было протестирано 256 пациентов на HLA DQ2 и DQ8. Из них 102 пациента показали отрицательный результат с отрицательным прогностическим значением в 98%, что означает, только два пациента были неверно проdiagностированы. Результативность HLA-тестирования на предмет исключения целиакии значительно варьируется в зависимости от клинических показаний. Отрицательный результат HLA, как правило, избавляет от необходимости дальнейшего тестирования на целиакию, включая эндоскопию и проверку на глютен.<sup>16</sup>

По данным Levant et al., (2011), использование трех ПЦР-реакций и одного электрофореза для типизации DQA1, DQB1 и DRB1 позволяет различать аллели, связанные с целиакией, и определять гомо- или гетерозиготный статус. Этот мультиплексный анализ сокращает расходы на реагенты, персонал и время работы с

<sup>15</sup> Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019 Jun;7(5):583-613

<sup>16</sup> Pallav, K., Kabbani, T., Tariq, S., Vanga, R., Kelly, C. P., & Leffler, D. A. (2014). Clinical Utility of Celiac Disease-Associated HLA Testing. Digestive Diseases and Sciences, 59(9), 2199–2206. doi: 10.1007/s10620-014-3143-1



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	8 из 13

**Отчет оценки медицинской технологии**

прибором, одновременно позволяя улучшить определение аллелей через гаплотипов HLA-DR-DQ.<sup>17</sup>

Mashayekhi et al., (2018) для определения аллелей HLA-DQ 2/8 разработали новый метод ПЦР-в реальном времени с использованием методики SYBR Green с анализом кривой плавления на геномной ДНК, выделенной из 75 пациентов с целиакией и 94 здоровых пациентов контрольной группы. При использовании этого метода, наличие аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8 было определено с чувствительностью и специфичностью 80% и 100% соответственно, и по сравнению с коммерчески доступными комплектами низкого разрешения, результаты этого метода были более эффективными. Частота аллелей DQ2 и DQ8 у пациентов составляла 76% и 29% соответственно, а в целом 96% пациентов были носителями аллелей DQ2 и/или DQ8. Результаты этого исследования показали, что ПЦР в реальном времени с использованием метода SYBR Green с анализом кривой плавления обладает хорошей эффективностью для выявления аллелей риска HLA-DQ2/8.<sup>18</sup>

Verma et al., (2018), опубликовали данные об эффективности набора для типирования HLA-DQ гена “Celiac Gene Screen” разработанный в Италии. В связи с его высокой стоимостью, HLA-DQ-типирование не выполняются во многих исследованиях, и значительное число людей, входящих в группу риска, не проходят этот тест. Авторы исследовали 100 образцов крови уже с выявленным результатом на целиакию (79 с целиакией, 21 без) при помощи традиционного HLA-DQ типирования и “Celiac Gene Screen”. В результате оба набора показали одинаковые результаты, однако авторы утверждают, что метод типирования HLA-DQ Celiac Gene Screen показал превосходное соответствие с традиционным методом типирования HLA-DQ и может быть экономичным и эффективным методом для скрининга HLA, связанного с целиакией<sup>19</sup>.

В исследовании Selleski et al., (2015) сравнивались эффективность ПЦР в реальном времени с ПЦР последовательно-специфическим праймером (SSP-PCR). Амплификации последовательных специфических праймеров DQA1\*05 (DQ2), DQB1\*02 (DQ2) и DQA1\*03 (DQ8) были проведены методом ПЦР в реальном времени для определения присутствия каждого аллеля у пациентов с подозрением на целиакию. Праймеры для гормона роста человека использовали в качестве внутреннего контроля. Параллельно протокол ПЦР-SSP был использован в качестве референсного метода для проверки результатов. Из 329 образцов наличие предрасполагающих аллелей HLA было определено в 187 (56,8%). 114 образцов (61%) были положительными для одного из аллелей, 68 (36,3%) - для двух аллелей и только 5 (2,7%) - для трех аллелей. В заключении, оба метода

<sup>17</sup> Lavant, E. H., Agardh, D. J., Nilsson, A., & Carlson, J. A. (2011). A new PCR-SSP method for HLA DR-DQ risk assessment for celiac disease. *Clinica Chimica Acta*, 412(9-10), 782–784. doi: 10.1016/j.cca.2010.12.033

<sup>18</sup> Mashayekhi, K., Rostami-Nejad, M., Amani, D., Rezaei-Tavirani, M., Mohaghegh-Shalmani, H., & Zali, M. R. (2018). A rapid and sensitive assay to identify HLA-DQ2/8 risk alleles for celiac disease using real-time PCR method. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 11(3), 250–258.

<sup>19</sup> Verma, A. K., Singh, A., Gatti, S., Lionetti, E., Galeazzi, T., Monachesi, C., Makharia, G. K. (2018). Validation of a novel single-drop rapid human leukocyte antigen-DQ2/-DQ8 typing method to identify subjects susceptible to celiac disease. *JGH Open*, 2(6), 311–316. doi: 10.1002/jgh3.12090



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	9 из 13

**Отчет оценки медицинской технологии**

показали одинаковые результаты и были эффективными в определении аллелей целиакии.<sup>20</sup>

В исследовании Profaizer et al., (2011), описывается новый метод с использованием полимеразы в реальном времени цепная реакция (ПЦР) с анализом кривой плавления для типизации целиакия-ассоциированных аллелей. Праймеры для аллель специфичных усилений и внутренний контроль смешиваются вместе в одной пробирке делая этот анализ пригодным для клинического применения. Предлагаемый способ быстрый, требует меньшего количества операций обработки и обеспечивает 100% чувствительность и специфичность.<sup>21</sup>

Таким образом, поиск клинической безопасности и эффективности показал, что определение аллелей риска HLA-DQ2/8 методам ПЦР реального времени является обладает хорошей эффективностью, а также имеет высокий уровень чувствительности и специфичности.

#### 4. Экономический обзор

##### 4.1. Методы, стратегия поиска по экономической эффективности

При проведении поиска использовались следующие ключевые слова: “HLA-typing cost-effectiveness”, “HLA II DQ2/DQ8 typing cost-effectiveness”. Все опубликованные источники литературы идентифицировались 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. Было найдено 4 исследования, и после просмотра абстрактов, одно исследование было включено в обзор.

А также использовались данные предоставленные заявителем.

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

Elias et al., (2014) провели ретроспективное исследование с целью определить клиническую значимость и экономическую эффективность генотипирования лейкоцитарного антигена человека (HLA) в Нидерландах в качестве инструмента скрининга развития целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа. Ретроспективный анализ был выполнен у 110 детей с сахарным диабетом 1 типа, диагностированным в период с января 1996 года по январь 2013 года. Всех детей обследовали на целиакию с использованием антител, специфичных для целиакии, и у всех детей было проведено генотипирование HLA. Риск развития целиакии у детей с сахарным диабетом 1-го типа увеличивается, когда они являются гетерозиготами DQ2.5/DQ8, гомозиготами или гетерозиготами DQ2.5. Авторы пришли к выводу, что внедрение HLA генотипирования в

<sup>20</sup> Nicole Selleski, Lucas Malta Almeida, Fernanda Coutinho De Almeida, Lenora Gandolfi Riccardo Pratesi y Anna Karla De Medeiros Nóbrega//Simplifying celiac disease predisposing hla-dq alleles determination by the real time PCR method// Arq. Gastroenterol. vol.52 no.2 São Paulo April./June 2015

<sup>21</sup> Profaizer, T., Eckels, D., & Delgado, J. C. (2011). Celiac disease and HLA typing using real-time PCR with melting curve analysis. *Tissue Antigens*, 78(1), 31–37.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения

Номер экспертизы и дата

№335 от 05.06.2020

Страница

10 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

качестве инструмента скрининга первой линии необходимо пересмотреть, так как оно не является отличительным или экономически эффективным.<sup>22</sup>

По данным зарубежных авторов, при рассмотрении стоимостных преимуществ оценки генотипа лиц с диабетом 1 типа и целиакии, средняя стоимость серологического скрининга составляет 6 долларов США на человека и должен проводится ежегодно, при этом оценка генотипа за каждый аллель с описанной методикой стоит 5 долларов США на одного пациента и будет выполняться только один раз.<sup>23</sup>

Относительно базового уровня, включающего всех DQ2,5-положительных лиц для последующего наблюдения, GRS-DQ2.5 привел к чистой экономии в 2,2 ненужных контрольных тестов для каждого обоснованного теста, при этом все еще фиксируя 90% DQ2,5-положительных результатов.<sup>24</sup>

По данным заявителя, согласно ориентировочным расчетам, средняя величина затрат на «Определение генов HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1\*05 при целиакии методом ПЦР» составляет 53 288,19тг. Где основную долю затрат составляют одноразовые ИМН 74% и износ оборудования 26%.

Таблица 1: Расчета ориентировочной стоимости для 1 пациента в РГП «Больница МЦ УДП РК»

№	Наименование	Стоимость (тенге)
1	<b>Прямые затраты, в том числе:</b>	<b>39 670,62</b>
1.1.	Затраты на оплату труда специалистов на проведение исследования с учетом налоговых отчислений (врач-лаборант, фельдшер-лаборант, санитарка)	828,62
1.2.	Затраты на лекарственные средства, одноразовые изделия медицинского назначения (ЛС/ИМН) и материалы	38 842,00
2	<b>Затраты на амортизацию оборудования (износ основных средств)</b>	<b>12 681,27</b>
3	<b>Накладные расходы (113% от зарплаты)</b>	<b>936,3</b>
	<b>ИТОГО</b>	<b>53 288,19</b>

Из-за отсутствия статистических данных о пациентах с целиакией в Казахстане, было принято решение рассчитать нагрузку на бюджет, ссылаясь на проведенные исследования в прогностической модели. Согласно исследованию Исакова, скрытая

<sup>22</sup> Elias, J., Hoorweg-Nijman, J. J. G., & Balemans, W. A. (2014). Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabetic Medicine*, 32(6), 834–838. doi: 10.1111/dme.12658

<sup>23</sup> Bastos, M. D., Kowalski, T. W., Puhales, M., Tschiedel, B., Mariath, L. M., Pires, A. L. G., ... Silveira, T. R. (2017). Search for DQ2.5 and DQ8 alleles using a lower cost technique in patients with type 1 diabetes and celiac disease in a population of southern Brazil. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(6), 550–555. doi: 10.1590/2359-3997000000282

<sup>24</sup> Abraham G, Rohmer A, Tye-Din JA, Inouye M. Genomic prediction of celiac disease targeting HLA-positive individuals//Genome Medicine. 2015 Jul 16;7(1):72 doi: 10.1186/s13073-015-0196-5.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	11 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

форма у взрослых встречается в 4-5 раз чаще, чем симптоматическая, в то время как, у женщин целиакия встречается в 2-3 раза чаще, это объясняется тем, что женщины больше подвержены аутоиммунным заболеваниям.<sup>25</sup> Распространенность целиакии среди детей 1:262.<sup>7</sup> Turganbekova et al., (2020), утверждают что уровень распространения целиакии в Средней Азии сопоставим со странами Северной Америки и Западной Европы, где заболеваемость составляет 0.4-0.8%.<sup>26 27</sup> Основываясь на этой статистике в Казахстане распространённость целиакии составляет в среднем 108 тыс. человек. Исследование, проведенное ОТЗ Онтарио, показал что тест на tTG IgA имеет ложноотрицательный показатель в диапазоне от 0,75% до 9,26%.<sup>28</sup> Соответственно, при минимальном должно отрицательном показании прогностическая нагрузка на бюджет составит 43,1 млн тенге при максимально возможном должно отрицательном показании нагрузка на бюджет составит 533 млн тенге в год.

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

В свете большой потребности в рентабельных и специфических анализах для определения аллелей HLA, связанных с целиакией (особенно в группах высокого риска) определение HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1\*05 методом ПЦР считается очень надежной, без противоречивых результатов. Учитывая, что процедуры ПЦР быстрее, содержат меньше этапов обработки и являются очень чувствительными, позволяет провести выявление заболевания до проявления клинических симптомов и для выявления предрасположенности к развитию целиакии.

Способность быстро и эффективно определять состояние этих аллелей DQA и DQB у пациентов с подозрением на целиакию или групп риска (среди которых, наличие родственников с целиакией), может существенно помочь в диагностических исследованиях.

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

В Казахстане впервые внедрено определение аллелей HLA II класса - DQ2, DQ8, DQA1\*05 при целиакии методом ПЦР. Поиск клинической эффективности показал, что данный метод является эффективным в определении аллелей целиакии. Данный метод

<sup>25</sup> Б.С. ИСКАКОВ , А.Т. КАПАСОВА. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ У ВЗРОСЛЫХ (обзор литературы) <http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2017/2017-09/17.pdf>

<sup>26</sup> Turganbekova, A., Baymukasheva, D., Saduakas, Z., Zhanzakova, Z., & Abdrahmanova, S. (2020). Genetic predisposition to celiac disease in Kazakhstan: Potential impact on the clinical practice in Central Asia. Plos One, 15(1). doi:10.1371/journal.pone.0226546

<sup>27</sup> Singh, P., Arora, S., Singh, A., Strand, T. A., & Makharia, G. K. (2016). Su1176 Prevalence of Celiac Disease in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 150(4). doi:10.1016/s0016-5085(16)31675-4

<sup>28</sup> Medical Advisory Secretariat (2010). Clinical utility of serologic testing for celiac disease in ontario: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series, 10(21), 1–111. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377499/>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№335 от 05.06.2020	12 из 13

Отчет оценки медицинской технологии

имеет высокую чувствительность и специфичность в определении соответствующих аллелей системы гистосовместимости. В клинической практике, руководство по диагностике целиакии 2020 Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания, утверждает, что HLA-типирование не добавляет достоверности диагнозу, если выполнены другие условия диагностики целиакии. HLA-типирование не требуется пациентам с положительным TGA-IgA, если провели диагностику целиакии с биопсией или если у них высокий сывороточный TGA IgA ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) и EMA-IgA-положительный. Если у пациента отрицательные тесты на HLA DQ2 и DQ8, то риск развития целиакии очень низок, а положительный результат не подтверждает диагноз.

Согласно данным заявителя, гаплотип HLA-DQ 2.5 выявляется у 90-95% пациентов, а в свою очередь HLA-DQ 2.5 гаплотип состоит из генов HLA-DQA1\*05-DQB1\*02. Однако согласно заявке, заявители нацелены определить аллель в гене DQA1\*05 исключая DQB1\*02. Кроме того, известно, что гаплотип DQ2.5 отвечает за развитие нескольких аутоиммунных заболеваний, в зависимости от изомера<sup>29</sup>.

В добавок, согласно КП Целиакии, при классической целиакии HLA типирование проводится в случае положительного анти-TTG IgA ( $>10$  от нормы) наряду с EMA-IFT, и только при положительном результате в обоих тестах подтверждается целиакия. Во время бессимптомной целиакии тест на HLA-DQ2 и HLA-DQ8 проводится у членов семьи первой линии. При обнаружении соответствующих аллелей, проводится тест на Анти-TTG IgG и/или Анти-DGP IgG. Если титр выше 3 от нормы, то проводится EMA тест, если ниже, то биопсия.

## 7. Выводы, преимущества и недостатки метода

1. Определение DQ2, DQ8, DQA1\*05 HLA II класса методом ПЦР имеет высокую чувствительность и специфичность для выявления соответствующих аллелей генов системы гистосовместимости.
2. Диагностическая ценность генотипирования заключается в возможности применения метода в сложных диагностических случаях и позволяет исключить диагноз целиакии, при противоречивых результатах серологических тестов и биопсии, соответственно метод не предусматривает его применение в качестве первичного теста для верификации диагноза.
3. Затраты на проведение HLA генотипирования с учетом показаний к исследованию при подозрении на целиакию зависят от частоты случаев сомнительных результатов диагностических тестов первой линии (0,75% до 9,26% случаев) и могут составлять от 43,1 млн до 533 млн тенге в год.

### Преимущества:

- Возможность применения вне зависимости от того, находится пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.
- Не требуется Специальная подготовка.

<sup>29</sup> <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/viewFile/255/294>



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

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№335 от 05.06.2020</i>	<i>13 из 13</i>

**Отчет оценки медицинской технологии**

- Рацион питания и приём лекарственных препаратов не влияют на результат исследования.

**Недостатки:**

- необходимость дорогостоящего оборудования
- Необходимость наличия обученных специалистов
- высокие требования к соблюдению технологии и к профессионализму лаборантов.

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Бейсахметов Е.Б.

Главный специалист отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Отыншиев Б.Н.

Начальник отдела ОТЗ ЦЭиОТЗ

Жолдасов З.К.

Руководитель ЦЭиОТЗ

Табаров А.Б.