с другими рецепторами и молекулами, точное понимание механизмов, участвующих в иммунном и адаптивном ответе, является обязательным условием для усилий по разработке новых терапевтических стратегий и терапевтических средств для эффективного регулирования иммунной системы и в конечном итоге повышения качества жизни человека.

Список литературы

1. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S., et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. // *Nature*. – 2014. – 506. – P. 371–375.
2. Chen D., McKay J.D., Clifford G., et al. Genome-wide association study of HPV seropositivity. // *Hum Mol Genet*. – 2011. – 20. – P. 4714–4723.
3. Okuyama N.C.M., Cezar-Dos-Santos F., Pereira É.R. Genetic variant in CXCL12 gene raises susceptibility to HPV infection and squamous intraepithelial lesions development: a case-control study. // *J Biomed Sci*. – 2018. – 25. – 1. – 69.
4. Наследникова И.О., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др. Аллельный полиморфизм генов IL-2 и IL-4 при герпесвирусной инфекции. // *Клин. лаб. диагностика*. – 2009. – 7. – С. 39–42.
5. Barkhash A.V., Babenko V.N., Voevoda M.I. et al. Association of IL28B and IL10 gene polymorphism with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. // *Ticks Tick-Borne Dis*. – 2016. – 7. – P. 808–812.
6. Krug A., Luker GD, Barchet W, Leib DA, Akira S, Colonna M. Herpes simplex virus type 1 activates murine natural interferon-producing cells through toll-like receptor 9. // *Blood*. – 2004. – 103. – C. 1433–1437.
7. Hoenderboom B.M., Jukema J.B., van Benthem B.H. et al. The role of SNPs in the TLR2, NOD1, CXCR5, and IL10 genes in the course of Chlamydia trachomatis infections. // *Proceedings of the Fourteenth international symposium of human chlamydial infections*. – 2018. – July 1–6, Zeist, The Netherlands, 2018. P. 605–609.
8. Verweij S.P., Karimi O., Pleijster J. et al. TLR2, TLR4 and TLR9 genotypes and haplotypes in the susceptibility to and clinical course of Chlamydia trachomatis infections in Dutch women. // *Pathog. Dis*. – 2016. – 74. – 1.
9. Brankovic I., van Ess E.F., Noz M.P. et al. NOD1 in contrast to NOD2 functional polymorphism influence Chlamydia trachomatis infection and the risk of tubal factor infertility. // *Pathog. Dis*. – 2015. – 73. – 1. – P. 1–9.

10. Jiang J., Karimi O., Ouburg S. et al. Interruption of CXCL13-CXCR5 axis increases upper genital tract pathology and activation of NK cells following chlamydial genital infection. // *Plos One*. – 2012. – 7. – 11: e47487.
11. Ohman H., Tiitinen A., Halttunen M. et al. Cytokine polymorphism and severity of tubal damage in women with Chlamydia – associated infertility. // *J. Infect. Dis*. – 2009. – 199. – 9. – P. 1353–1359.
12. Taylor B.D., Darville T., Ferrell R.E., et al. Variants in Toll-like receptor 1 and 4 genes are associated with Chlamydia trachomatis among women with pelvic inflammatory disease. // *J Infect Dis*. – 2012. – 205. – P. 603–609.
13. Van der Graaf C.A., Netea M.G., Morre S.A. et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly/Thr399Ile polymorphisms are a risk factor for Candida bloodstream infection. // *Eur Cytokine Netw*. – 2006. – 17. – P. 29–34.
14. Woehrl T., Du W., Goetz A. et al. Pathogen specific cytokine release reveals an effect of TLR2 Arg753Gln during Candida sepsis in humans. // *Cytokine*. – 2008. – 41. – P. 322–329.
15. Plantinga T.S., Johnson M.D., Scott W.K. et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. // *J Infect Dis*. – 2012. – 205. – P. 934–943.
16. Johnson M.D., Plantinga T.S., van de Vosse E. et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: A Prospective Cohort Study. // *Clin Infect Dis*. 2011.
17. Zeng L., Gu W., Chen K. et al. Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies. // *Crit Care*. – 2009. – 13. – R 188.
18. Romani L., Puccetti P., Mencacci A. et al. Neutralization of IL-10 up-regulates nitric oxide production and protects susceptible mice from challenge with Candida albicans. // *J Immunol*. – 1994. – 152. – P. 3514–3521.
19. Giraldo P.C., Babula O., Goncalves A.K. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. // *Obstet Gynecol*. – 2007. – 109. – P. 1123–1128.
20. Plantinga T.S., Hamza O.J., Willment J.A. et al. Genetic variation of innate immune genes in HIV-infected african patients with or without oropharyngeal candidiasis. // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2010. – 55. – P. 87–94.
21. Verstraeten H., Verhelst R., Nuytinck L. et al. Gene polymorphisms of Toll-like and related recognition receptors in relation to the vaginal carriage of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae. // *J Reprod Immunol*. – 2009. – 79. – P. 163–173.
22. Ziakas P.D., Prodromou M.L., El Khoury J. The role of TLR4896 A>G and 1196 C>T in susceptibility to infections: a review and meta-analysis of genetic association studies. // *PLoS One*. 2013 Nov 25. – 8 (11): e81047. DOI: 10.1371/journal.pone.0081047.

Для цитирования: Щербо С.Н., Щербо Д.С., Тищенко А.А., Савина М.И., Туркина Т.И. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. II. Инфекции, передаваемые половым путем. Медицинский алфавит. 2020;(5):5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-5-8>

For citation: Scherbo S.N., Shcherbo D.S., Tishchenko A.A., Savina M.I., Turkina T.I. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. II. Sexually transmitted infections. Medical alphabet. 2020; (5):5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-5-5-8>

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-8-12

Анализ лабораторного мониторинга и перспективы использования его результатов в деятельности специализированной клинико-диагностической лаборатории

В.В. Бибикина, ассистент Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России
В.Л. Эмануэль, д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, директор Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Laboratory monitoring analysis and prospects for using its results in specialized clinical diagnostic laboratory

V.V. Bibikova, V.L. Emanuel

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен ретроспективный анализ заявок, поступивших в специализированную клинико-диагностическую лабораторию (КДЛ) для проведения лабораторного мониторинга. Установлено, что в процессе деятельности специализированной КДЛ накапливаются большие массивы информации о редких, недостаточно изученных заболеваниях и особых видах патологии. Выявлено, что доля мониторинговых направлений на обследование составляет 17% и имеет тенденцию к росту, что может быть связано с совершенствованием методов лабораторной диагностики.

Summary

This article presents a retrospective analysis of the laboratory monitoring orders from the specialized clinical laboratory. It has been established that large amounts of information about rare, poorly understood diseases and special types of pathology are accumulated during the everyday activity of specialized clinical laboratory. This research indicated that the share of laboratory monitoring, with 17% of all orders, has a tendency to increase, which may be associated with the improvement of laboratory di-

Обсуждается возможность использования результатов лабораторного мониторинга для улучшения диагностического процесса путем составления оптимального алгоритма обследования пациентов, а также для изучения региональной патологии. Оценены перспективы использования информации о лабораторном мониторинге в совершенствовании организации деятельности специализированной КДЛ.

Ключевые слова: специализированная клиничко-диагностическая лаборатория, лабораторный мониторинг, направление на обследование, совершенствование диагностического процесса, организация деятельности КДЛ.

agnostic methods. The possibility of laboratory monitoring results using in order to facilitate diagnostic process by the means of an optimal examination algorithm compiling, as well as to study regional pathology, is discussed. Besides, the prospects of using information on laboratory monitoring in improving the organization of specialized clinical laboratory's activity are assessed.

Key words: specialized clinical laboratory, laboratory monitoring, laboratory order, diagnostic process improvement, organization of clinical laboratory's activity.

Лабораторное обследование является неотъемлемой частью повседневной работы врача по ведению больных с хроническими заболеваниями. При проведении лечения дорогостоящими препаратами, а также медикаментами высокого риска в инструкциях по медицинскому применению или клинических рекомендациях устанавливаются не только объемы лабораторного тестирования, но также его периодичность [1, 3, 4]. В связи с этим за время хронической болезни на руках пациента накапливается значительный объем результатов лабораторного мониторинга по оценке эффективности терапии и уточнению активности заболевания. Аналогичные результаты хранятся в базе данных клиничко-диагностической лаборатории (КДЛ) и широко используются в научно-исследовательской работе. Однако, на наш взгляд, данные лабораторного мониторинга ограниченно применяются для совершенствования диагностического процесса при отдельных заболеваниях, а также для планирования и организации деятельности КДЛ. Особенно это относится к специализированным КДЛ, которые сосредотачивают активность вокруг редких, недостаточно изученных заболеваний и особых видов патологии, характеризующихся отсутствием научной ясности в понимании ряда вопросов, таких как прогрессирование болезни и ее неоднородность, опти-

мальные методы диагностики, профилактики или лечения определенных состояний [2, 5, 8, 9].

Цель работы: изучить объем и состав направлений на обследование за длительный период и оценить перспективы использования данной информации в совершенствовании организации деятельности специализированной КДЛ.

Материалы и методы

Для оценки перспектив использования информации о лабораторном мониторинге заболеваний был проведен 36-месячный ретроспективный анализ назначений, поступивших в специализированную лабораторию диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России (ЛДАЗ) на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова (ПСПбГМУ). Были проанализированы все направления на лабораторные исследования больных из клиник университета по каналу финансирования ОМС в 2016–2018 годах, которые были разделены на две группы в зависимости от цели проведения обследования пациента: а) направления на лабораторные исследования с целью диагностики для подтверждения и (или) последующего установле-

ния диагноза; б) направления на лабораторные исследования с целью мониторинга для динамического наблюдения эффективности лечения или развития заболевания. Направления последней группы содержали установленный ранее клинический диагноз пациента.

Результаты

В 2016–2018 годах в ЛДАЗ из клиник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова по каналу финансирования ОМС поступило 5462 направления. При этом 1452 назначения были исключены из рассмотрения из-за отсутствия необходимой информации для отнесения их к одной из групп в зависимости от цели обследования пациента. По 4010 направлениям, принятым к рассмотрению, было выполнено 11 тысяч исследований. Количество диагностических направлений по годам сравнения заметно превышает число мониторинговых направлений на исследования. Из всех направлений на долю мониторинговых пришлось всего 695, что составило 17,3 %. Хотя большинство исследований (86,5 %), выполненных лабораторией, проводилось в целях диагностики, однако в абсолютном выражении доля мониторинговых исследований составила значительную величину. В среднем на одно диагностическое направление приходилось три исследования, тогда

Таблица 1
Динамика количества направлений на исследования, поступивших в ЛДАЗ из клиник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в 2016–2018 годах

Год	С целью диагностики				С целью мониторинга				Всего			
	Направлений		Тестов		Направлений		Тестов		Направлений		Тестов	
	Единиц	Процент	Единиц	Процент	Единиц	Процент	Единиц	Процент	Единиц	Процент	Единиц	Процент
2016	889	83,7	2987	88,0	173	16,3	408	12,0	1062	100,0	3395	100,0
2017	1253	83,3	3508	86,2	252	16,7	561	13,8	1505	100,0	4069	100,0
2018	1173	81,3	3133	85,6	270	18,7	528	14,4	1443	100,0	3661	100,0
Итого за 2016–2018 гг.	3315	82,7	9628	86,5	695	17,3	1497	13,5	4010	100,0	11125	100,0

Примечание: источником информации послужили данные лабораторно-информационной системы.

Таблица 2
Динамика количества пациентов клиник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, которые в течение календарного года обследовались в ЛДАЗ с целью мониторинга заболевания более одного раза по каналу финансирования ОМС в 2016–2018 гг.

Год	Обследовались дважды				Обследовались более двух раз				Всего			
	Пациентов		Тестов		Пациентов		Тестов		Пациентов		Тестов	
	Человек	Процент	Единиц	Процент	Человек	Процент	Единиц	Процент	Человек	Процент	Единиц	Процент
2016	30	68,2	73	68,9	14	31,8	33	31,1	44	100,0	106	100,0
2017	40	70,2	88	70,4	17	29,8	37	29,6	57	100,0	125	100,0
2018	37	64,9	71	66,4	20	35,1	36	33,6	57	100,0	107	100,0
Итого за 2016–2018 гг.	107	67,7	232	68,6	51	32,3	106	31,4	158	100,0	338	100,0

Примечание: источником информации послужили данные лабораторно-информационной системы.

как на одно мониторинговое – два лабораторных теста. Количество диагностических и мониторинговых направлений по годам представлено в табл. 1.

Естественно, что часть хронических больных вынуждены регулярно проходить лечение в клиниках университета, что влечет за собой повторное лабораторное обследование (табл. 2), но вместе с тем следует отметить стабильный ежегодный прирост числа пациентов, которым в ЛДАЗ проводили исследования с целью мониторинга заболевания (табл. 1).

Этот прирост может быть связан как с развитием методов лабораторной диагностики, так и с появлением новых нозологических форм аутоиммунных заболеваний в России. Несмотря на то что из года в год виды нозологий, с которыми пациенты направляются для мониторинга в ЛДАЗ, повторяются, информационная база заболеваний ежегодно расширялась (табл. 3). За 3 года количество не встречавшихся ранее патологий в направлениях на обследование в ЛДАЗ возросло на 17 нозологий (63 %), что также мо-

жет быть следствием появления новых диагностических возможностей.

Из 158 видов аутоиммунных заболеваний по данным направлений было зарегистрировано 44 вида аутоиммунной патологии. Следует отметить, что 114 диагнозов аутоиммунных заболеваний согласно классификации Autoimmune Registry [6] не встречались совсем. Среди них болезнь Эддисона, болезнь Деркума, антисинтетазный синдром, апластическая анемия, энцефалит Бикерстаффа и др.

Большая часть диагнозов, указанных в направлениях на обследование (75 %), относится к редким. В 2016–2018 годах эти заболевания встречались менее 10 раз (например, синдром Гудпасчера, синдром Шегрена, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, недифференцированное заболевание соединительной ткани и др.). В то же время 11 диагнозов (25 %) составляют основную, ядерную часть всей нозологии и охватывают 84 % от общего числа рассмотренных направлений (табл. 3).

С точки зрения использования данных специализированной КДЛ,

интересным представляется географическое распределение пациентов с изучаемыми патологиями в соответствии с направлениями. Так, почти половина пациентов (49,4 %), направления на обследование которых поступили в ЛДАЗ с целью мониторинга, проживали в г. Санкт-Петербурге и других субъектах Северо-Западного федерального округа (СЗФО), что является закономерным и ожидаемым ввиду расположения лаборатории и университета, в клиниках которого они обследовались.

Однако географическое распределение пациентов ЛДАЗ, вопреки ожиданиям, не ограничивается СЗФО, а включает также жителей Республики Северная Осетия – Алания, Самарской области, Камчатского края, Республики Чувашия, Республики Ингушетия, Ивановской области и других регионов. В общей сложности доля пациентов ЛДАЗ, проживающих за пределами СЗФО составляет более 17 % (см. рис.).

Очевидно, что по перечню накапливаемых в базе лаборатории направлений невозможно представить всю эпидемиологию аутоиммунных заболеваний в стране, но он отражает качественный состав обслуживаемых лабораторией больных. Это важно для повседневной диагностической работы как лечебного учреждения, поскольку ограничивает область диагностического поиска, так и специализированной КДЛ из-за возможности использования в совершенствовании организации деятельности. Аналогичный универсальный подход применим для любой КДЛ. Так, на преаналитическом этапе ориентация на заранее установленный состав больных позволяет КДЛ выстроить систему управ-

Рисунок. Распределение направлений на обследование с целью мониторинга, поступивших в ЛДАЗ в 2016–2018 годах, в зависимости от места постоянного проживания пациента.

Таблица 3
Распределение направлений ЛДАЗ по ранее установленным диагнозам

Заболевание	2016, направлений	2017, направлений	2018, направлений	Итого	
				Направлений	Процент
Ревматоидный артрит	39	22	28	89	17,3
Системная красная волчанка	23	41	44	108	21,0
АНЦА-ассоциированный васкулит	12	31	30	73	14,2
Саркоидоз	9	26	12	47	9,1
Микроскопический полиангиит	8	3	3	14	2,7
Язвенный колит	7	5	1	13	2,5
Системная склеродермия	7	5	11	23	4,5
Болезнь Крона	5	5	1	11	2,1
Синдром Гудпасчера	3	3	1	7	1,4
Васкулит	3	9	19	31	6,0
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия	2	2	2	6	1,2
Синдром Шегрена	2	2	3	7	1,4
Псориатический артрит	1	2	1	4	0,8
Рассеянный склероз	1	1	1	3	0,6
Недифференцированное заболевание соединительной ткани	1	1	3	5	1,0
Локализованная склеродермия	1	1	10	12	2,3
IgA-нефропатия	2	2	–	4	0,8
Синдром Чарга-Стросса	1	2	–	3	0,6
Первичный билиарный цирроз	1	1	–	2	0,4
Первичный склерозирующий холангит	1	1	–	2	0,4
Анкилозирующий спондилит	4	–	–	4	0,8
IgA-васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха)	3	–	1	4	0,8
Смешанное заболевание соединительной ткани	2	–	1	3	0,6
Болезнь Грейвса	1	–	–	1	0,2
Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК)	1	–	–	1	0,2
Оптиконевромиелит (болезнь Девика)	1	–	–	1	0,2
Ювенильный артрит	1	–	–	1	0,2
Дискоидная красная волчанка	–	3	8	11	2,1
Уртикарный васкулит	–	2	–	2	0,4
Гигантоклеточный артериит	–	1	–	1	0,2
Дерматомиозит	–	1	–	1	0,2
Миастения Гравис	–	1	–	1	0,2
Микроскопический колит	–	1	–	1	0,2
Аутоиммунный тиреоидит	–	–	3	3	0,6
Псориаз	–	–	3	3	0,6
Склероатрофический лихен	–	–	3	3	0,6
Вульгарная (обыкновенная) пузырчатка	–	–	2	2	0,4
Сахарный диабет I типа	–	–	2	2	0,4
IgG4-опосредованное заболевание	–	–	1	1	0,2
Антифосфолипидный синдром	–	–	1	1	0,2
Аутоиммунная крапивница	–	–	1	1	0,2
Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа	–	–	1	1	0,2
Полимиозит	–	–	1	1	0,2
Синдром Фишера-Эванса	–	–	1	1	0,2

Примечание: из рассмотрения исключены 180 направлений, так как указанные в них диагнозы не входили в перечень аутоиммунных заболеваний, принятый за базу сравнения.

ления лабораторными назначениями, включающую подбор наиболее информативных исследований, соответствующих диагнозу пациента и цели обследования, установление оптимальных интервалов ретестирования, формирование алгоритмов обследований по типу рефлекс-тестирования и исключение из перечня услуг КДЛ низкоинформативных видов исследований. На аналитическом этапе знание состава заболеваний дает возможность планировать реальную загруженность оборудования и график постановок в целях оптимального расходования ресурсов КДЛ при минимальном времени оборота теста (ТАТ). Применительно к постаналитическому этапу анализ мониторинговых направлений будет содействовать специалистам КДЛ в формировании диагностически значимых лабораторных заключений по наиболее распространенным болезням.

Обсуждение и заключение

Результаты исследования демонстрируют, что в процессе деятельности специализированной КДЛ накапливаются большие массивы информации о редких, недостаточно изученных заболеваниях, которые могут быть использованы в нескольких направлениях.

Прежде всего, данные мониторинговых направлений могут быть применимы для совершенствования диагностического процесса. Знание нозологических форм, характерных для места локализации специализированной КДЛ, а также причин и типичных схем заказа лабораторных услуг позволяет специалистам КДЛ составить оптимальный алгоритм обследования пациентов с соответствующими заболеваниями и обеспечить клиницистов инструментами в целях поддержки принятия решений в части заказов дорогостоящих лабораторных услуг, в том числе в соответствии с конкретными диагностическими целями. Это позволяет сократить использование малоинформативных исследований и количество ложноположительных результатов, избежать лишних затрат

и представляется важным инструментом гармонизации преаналитического этапа деятельности, в рамках которого специалисты КДЛ, основываясь на опыте работы с подобной патологией, способны подобрать нужные исследования нужному пациенту в нужное время [7].

Кроме того, обобщенные данные мониторинговых заявок специализированной КДЛ могут служить информационной базой для отделений лечебного учреждения по обслуживанию больных с редкой патологией, что часто сопряжено с неудовлетворенными потребностями, проявляющимися в недостаточном понимании особенностей заболевания, оптимальных методов диагностики, профилактики или лечения [2, 5, 8, 9].

Анализ географического распределения пациентов с определенными заболеваниями является инструментом изучения регионарной патологии. С одной стороны, объективные данные о распространенности редких заболеваний и вероятности развития тех или иных патологических процессов в конкретной местности могут выступать источником формирования локальных нормативов и рекомендаций по обследованию, не менее ценных, чем национальные или международные рекомендации. С другой стороны, данные о локализации заболеваний позволяют анализировать предпосылки и причины их возникновения, а также факторы, влияющие на особенность их протекания.

Наконец, в части управляющих и обеспечивающих процессов КДЛ знание видов и сложности выполняемых исследований при определенных заболеваниях наряду со спросом на эти услуги позволяет:

- определить потребность в специалистах конкретной квалификации, что влияет на стратегии подбора, обучения и мотивации персонала;
- выявить основные направления и пропорции развития производства;
- оптимально организовать менеджмент товарно-материальных запасов и планировать потребность в оборудовании, реагентах и рас-

ходных материалах, необходимых для выполнения востребованных исследований.

Список литературы

1. Geerts A., De Koning F., Van Solinge W., De Smet P. and Egberts T. (2012). Instructions on laboratory monitoring in 200 drug labels. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50 (8).
2. Giacomelli R., Afeltra A., Alunno A., Baldini C., Bartoloni-Bocci E., Berardicurti O., Carubbi F., Cauli A., Cervera R., Ciccia F., Cipriani P., Confi F., De Vita S., Di Benedetto P., Doria A., Drasos AA, Favalli EG, Gandolfo S, Gatto M, Grebbiale RD, Liakouli V, Lories R, Lubrano E, Lunardi C, Margiotta DPE, Massaro L, Meroni P, Minniti A, Navarini L, Pendolino M, Perosa F, Pers JO, Prete M, Priori R, Puppo F, Quartuccio L, Ruffatti A, Ruscitti P, Russo B, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y, Somarakis GA, Spinelli FR, Tinazzi E, Triolo G, Ursini F, Valentini G, Valesini G, Vettori S, Vitali C, Tzioufas AG. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. *Autoimmun Rev.* 2017 Sep; 16 (9): 911–924.
3. Raebel M, Lyons E, Andrade S et al. Laboratory monitoring of drugs at initiation of therapy in ambulatory care. *J Gen Intern Med.* 2005; 20 (12): 1120–1126. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.0257.x.
4. Rigby W., Lampl K., Low J. and Furst D. (2017). Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *International Journal of Rheumatology*, 2017, pp. 1–15.
5. Stephenson D., Hu M., Romero K., Breen K., Burn D., Ben-Shlomo Y., Bhattacharya A., Isaac M., Venuto C., Kubota K., Little M., Friend S., Lovestone S., Morris H., Grosset D., Sutherland M., Gallacher J., Williams-Gray C., Bain L., Avilés E., Marek K., Toga A., Stark Y., Forrest Gordon M. and Ford S. (2015). Precompetitive Data Sharing as a Catalyst to Address Unmet Needs in Parkinson's Disease 1. *Journal of Parkinson's Disease*, 5 (3), pp. 581–594.
6. The Autoimmune Registry. (2019). List of Autoimmune Diseases – The Autoimmune Registry. [online] Available at: www.autoimmuneregistry.org/the-list-1 [Accessed 12 Oct. 2019].
7. Wik A., Gordon T., Kavanaugh A., Lahita R., Reeves W., van Venrooij W., Wilson M. and Fritzler M. (2004). Cutting edge diagnostics in rheumatology: The role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Care & Research*, 51 (2), pp. 291–298.
8. Winthrop K., Strand V., van der Heijde D., Mease P., Crow M., Weinblatt M., Bathon J., Burmester G., Dougados M., Kay J., Mariette X., van Vollenhoven R., Sieper J., Melchers F., Breedfeld F., Kalden J., Smolen J. and Furst D. (2018). The unmet need in rheumatology: Reports from the targeted therapies meeting 2017. *Clinical Immunology*, 186, pp. 87–93.
9. Winthrop K., Weinblatt M., Crow M., Burmester G., Mease P., So A., Bykerk V., van Vollenhoven R., Dougados M., Kay J., Mariette X., Sieper J., Melchers F., Cronstein J., Shevach E., Breedfeld F., Kalden J., Smolen J. and Furst D. (2019). Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2018. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78 (7), pp. 872–878.