

1. Альфа-1-антитрипсин недостаточность:

Альфа-1-антитрипсин (А1АТ) представляет собой синтезируемый печенью гликопротеин семейства ингибиторов сериновых протеиназ. **Недостаточность А1АТ** представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением концентрации и активности А1АТ. В 95% случаев у пациентов с НА1АТ обнаруживаются патологические аллели **PiZ** или **PiS** в гене **SERPINA1 (01.02.15.1255)**. Накопление aberrантного белка А1АТ в гепатоцитах приводит к **цитолитическому синдрому, фиброзу и циррозу печени**, а также повышению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Рис.1. Фенотипы А1АТ и патогенез А1АТН

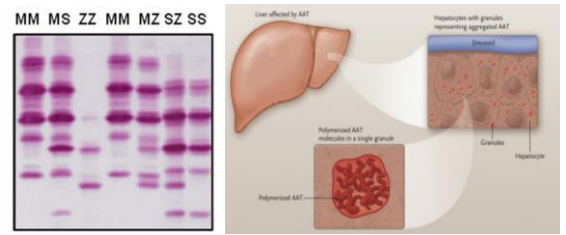
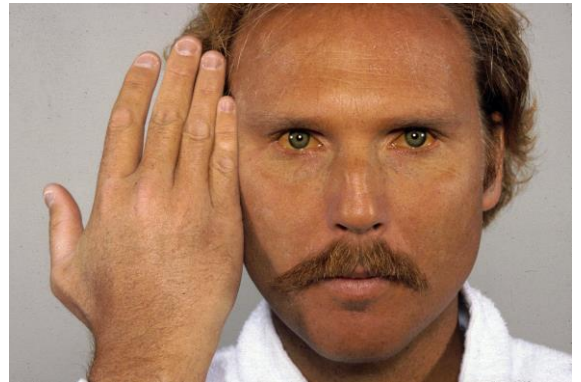


Рис.2. Классический фенотип пациента с НГ



2. Наследственный гемохроматоз (НГ):

представляет собой спектр наследственных заболеваний, возникающих в результате мутаций в генах, участвующих в метаболизме ионов железа. В 85-90% случаев причиной НГ являются мутации в гене **HFE (High Iron Fe)**: тип 1 НГ. Нарушение функции белка HFE приводит к **повышению уровня ферритина и насыщенности трансферрина**, а также повышенному отложению железа в паренхиме органов. Наиболее частая генетическая aberrация, приводящая к развитию НГ, является гомозиготная мутация **C282Y** в гене HFE, обнаруживаемая в 80-85% случаев (**01.02.15.1020**). Кроме этого, гетерозиготная мутация **C282Y**, ассоциированная с гетерозиготными или гомозиготными полиморфизмами **H63D**, также приводит к развитию клинической симптоматики НГ. Пенетрантность мутаций в гене HFE составляет 70% и только у 10% пациентов наблюдается тяжелое мультисистемное поражение органов. Ранними симптомами НГ являются артралгия, хроническая усталость, импотенция у мужчин и аменорея у женщин, потеря волос, а также **гепатомегалия, гиперпигментация кожных покровов** и артрит. В дальнейшем у пациентов с НГ может развиваться **тяжелое нарушение функций печени вплоть до цирроза**, а также сахарный диабет 2 типа и кардиомиопатия.

3. Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК):

представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое различными видами генетических aberrаций в гене **ATP7B**. Мутации в гене **ATP7B** приводят к избыточному накоплению ионов меди в паренхиме печени, головного мозга и других органов, что вызывает образование активных радикалов, окисляющих молекулы липидов и белков и нарушающих их функции. Наиболее частой мутацией при БВК является **H1069Q**, которая наблюдается в 30-70% всех случаев (**01.02.05.320**). Другими частыми aberrациями являются **c.1340_1343del4**, **c.1770insT**, **c.2304insC**, **c.2532delA**, **c.3026_3028delTCA**, **3029insT**, **3031insC**, **c.3627_3630del4**, **3649_3654del6**, **c.3942delAT**, **3947delG**. Основными клиническими проявлениями БВК являются **поражение печени (желтуха, гепатит-подобные кризы, хроническая болезнь печени и фульминантный гепатит)**, а также неврологические (различные виды гиперкинезов, атаксия, дистония) и психиатрические нарушения (депрессия, дезорганизация личности, нарушение интеллектуальных функций). Кроме этого, отложение меди по периферии роговой оболочки наблюдается в 50-60% у пациентов с «печеночным» фенотипом БВК и у 90% пациентов с неврологической симптоматикой.

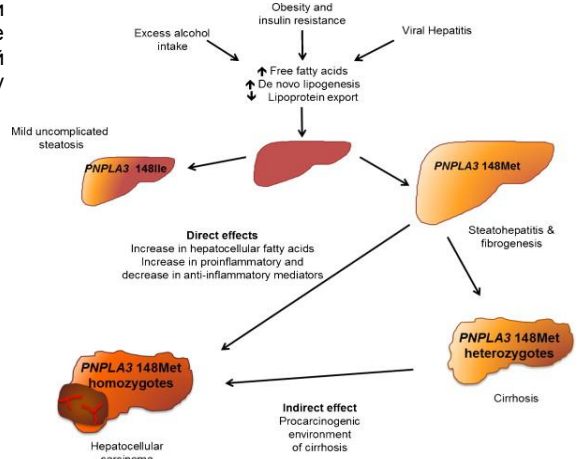
Рис.3. Проявления БВК



4. Синдром Жильбера (СЖ):

наследственное состояние, характеризующееся приходящей **гипербилирубинемией** за счет неконъюгированной фракции билирубина. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, то есть для постановки диагноза требуется наличие на двух аллелях более 7 ТА-повторов. Распространенность СЖ составляет в популяции **3-12%**. Наиболее частой причиной данного заболевания является экспансия повторов, состоящих из тимина и аденина (ТА-повторов), в промоторной зоне гена **UGT1A1**, кодирующего фермент UGT (уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы) (**01.02.15.760**). Данный фермент ответственен за конъюгацию билирубина. Увеличение количества ТА-повторов приводит к снижению активности фермента, повышению уровня билирубина и появлению желтушности кожных покровов и слизистых. В редких случаях экспансия на одной аллели также может привести к появлению симптомов. Основными проявлениями СЖ являются **слабо выраженная желтуха, расстройства желудочно-кишечного тракта, слабость, быстрая утомляемость, бессонница**. При количестве ТА-повторов на обеих аллелях гена UGT1A1 ≤ 6 диагноз СЖ исключен. При наличии на одной аллели ≥ 7 ТА-повторов и на второй аллели ≤ 6 ТА-повторов диагноз СЖ маловероятен.

Рис.4. Патогенез PNPLA3-ассоциированной НЖБП



5. Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП):

представляет собой состояние, характеризующееся **патологическим накоплением жира в печени, инсулинорезистентностью и наличием стеатоза** в более чем 5% гепатоцитов. НЖБП включает в себя два понятия: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в западных странах. Его частота среди взрослого населения составляет от 17% до 46%. Нездоровый образ жизни – главная причина развития и прогрессирования НЖБП, однако было показано, что нарушение метаболизма триглицеридов и нарушение их гидролиза, вызванное мутацией **I148M** в гене **PNPLA3** (пататин-подобная фосфолипаза), является модификатором тяжести заболевания по всему гистологическому спектру. Мутация I148M ассоциирована с риском развития **НАСГ, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой**.

Табл. 1. Лабораторный минимум обследования пациентов с поражением печени:

1. Биохимические маркеры поражения печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, ГГТП)
2. Маркеры гепатитов В и С
3. Серология аутоиммунных заболеваний печени (**01.02.15.301**)
4. Генотипирование гена **PiS/PiZ (01.02.15.1255)**
5. Генотипирование гена **HFE (01.02.15.1020)**
6. Генотипирование гена **ATP7B (01.02.05.320)**
7. Генотипирование гена **UGT1A1 (01.02.15.760)**
8. Генотипирование гена **PNPLA3 (01.02.15.1180)**



Диагностика невирусных заболеваний печени

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова

Научно-методический центр по молекулярной медицине МЗ РФ

197022 Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого 6/8, корпус 28.

тел. 8(812)994-53-24, 338-71-94, autoimmun@mail.ru; www.autoimmun.ru

Генодиагностика заболеваний печени

Код	Цена	Название лабораторного исследования
<input type="checkbox"/> 01.02.15.1255	750 руб	Обнаружение аллелей PiZ и PiS при недостаточности альфа-1-антитрипсина (ЭДТА)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.1020	1550 руб	Генотипирование гена HFE при наследственном гемохроматозе I типа (ЭДТА)
<input type="checkbox"/> 01.02.05.320	3250 руб	Генотипирование гена ATP7B при болезни Вильсона-Коновалова(ЭДТА)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.760	1650 руб	Генотипирование гена UGT1A1 при синдроме Жильбера (пробирка ЭДТА)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.1180	1650 руб	Генотипирование гена PNPLA3 при неалкогольной жировой болезни печени(ЭДТА)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.1120	4950 руб	Генетическая патология печени (HFE, ATP7B, A1AT и PNPLA3) (ЭДТА!)

Диагностика аутоиммунных заболеваний печени

<input type="checkbox"/> 01.02.15.045	980 руб	Антитела к митохондриям (АМА)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.055	1100 руб	Антитела к микросомам печени-почек (анти-LKM)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.040	980 руб	Антитела гладким мышцам (АГМА)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.635	1300 руб	Диагностика аутоиммунного гепатита (анти-ASGPR)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.005	890 руб	Антинуклеарный фактор на клеточной линии Нер-2 (АНФ)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.010	1590 руб	Антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА/пАНЦА) IgG
<input type="checkbox"/> 01.02.15.060	3980 руб	Скрининг аутоиммунного поражения печени (АГМА, АМА, АПКЖ, LKM, АНФ)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.306	2950 руб	Антитела при аутоиммунных заболеваниях печени (SLA/LP, LC1, LKM1, АМА-M2, M2-3E, Sp-100, PML, gp210)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.301	4950 руб	Развернутая серология аутоиммунных заболеваний печени (АНФ, АГМА, АМА, АПКЖ, LKM SLA/LP, LC-1, LKM1, АМА-M2, M2-3E, Sp-100, PML, gp210)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.1130	1200 руб	Желчные кислоты в крови (холестааз)
<input type="checkbox"/> 01.02.15.540	1950 руб	Определение содержания подкласса IgG4

Порядок проведения обследования детей и взрослых

Местонахождение: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова - ПСПбГМУ (бывший 1 ЛМИ): Адрес: СПб, ул. Льва Толстого 6/8, метро «Петроградская», 28 корпус Научно-методический центр по молекулярной медицине, Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний. Схема на www.autoimmun.ru

Как пройти: Вход на территорию Университета с перекрестка наб. реки Карповки и ул. Петропавловской через шлагбаум, пройти вперед по наб.реки Карповки, никуда не сворачивая, 200 метров до серого 3-х этажного здания (28 корпус), подняться на 3-й этаж по правой лестнице. **Часы работы и приема биоматериала:** по рабочим дням с понедельника по пятницу с 10 до 15 часов, дежурный врач с 10 до 16 часов. Сдать венозную кровь взрослым по рабочим дням с 8-30 до 13-00 в поликлинике ПСПбГМУ (см. схему), сдать кровь у детей возможно по записи по телефону 905-89-51.

Назначение обследования: Консультации по объему обследования и диагностическому значению тестов можно получить по телефону лаборатории (812)-994-53-24, либо обратившись по e-mail: autoimmun@mail.ru. Для назначения адекватного обследования рекомендуется приложить к направлению краткий клинический эпикриз для дежурного врача лаборатории. Рекомендуем указать на направлении E-mail, в этом случае результаты исследований, после их выполнения, автоматически будут высланы на E-mail.

Для генетического исследования требуется 1-5 мл крови в пробирке с ЭДТА (фиолетовая крышка), либо образец слюны. Срок исполнения исследования до 5 рабочих дней!

Забор осуществляется в любое время суток, вне зависимости от приема пищи. Забор венозной крови должен проводиться в специальную пробирку, содержащую антикоагулянт ЭДТА (пробирка «для общего анализа крови»). После взятия образца крови пробирка должна быть несколько раз перевернута вверх дном для того, чтобы кровь в пробирке тщательно перемешалась с антикоагулянтом. При транспортировке кровь может храниться при комнатной температуре. В том случае, если образец требуется сохранить, то пробирку с образцом крови возможно хранить в холодильнике при +4 градусах в течение 2-х дней. На пробирке должны быть разборчиво написаны фамилия, имя и отчество пациента.

Анализы на аутоиммунные заболевания печени принимаются в сухой серологической (биохимической) пробирке (напр. вакутейнер) с красной крышечкой 5-10 мл крови (у детей 2-5 мл крови)

Время приема уже взятого материала в лаборатории с 10 до 15 часов. На пробирке или контейнере с биологическим образцом должна быть разборчиво указана Фамилия И.О. обследуемого лица!

Доставка материала в лабораторию:

Уже полученный материал может быть доставлен в лабораторию НМЦ по молекулярной медицине самим больным или родственниками больного. Материал больных, направленных на обследование, сохраняется в лаборатории. При необходимости дополнительного обследования в течение 1 месяца с момента первого обследования для выполнения лабораторных тестов может быть использован исходный биоматериал пациента. Необходимо предварительно уточнить наличие биоматериала пациента в криобанке лаборатории и согласовать перечень тестов для дополнительного обследования. После выполнения исследований результаты выдаются пациенту на руки в лаборатории по факту оплаты медицинской лабораторной услуги.

E-mail: autoimmun@mail.ru

Сайт в сети Интернет: www.autoimmun.ru