



Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний
**Научно-методический центр Минздрава России
по молекулярной медицине**
ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова
Тел. 994-53-24, 338-71-94, www.autoimmun.ru

Методическое руководство по лабораторной диагностике заболеваний ЖКТ, печени и поджелудочной железы

*Кузнецова Д.А., Созин С.Е., Назаров В.Д., Мазинг А.В., Суркова Е.А., Первакова М.Ю.,
Мошникова А.Н., Блинова Т.В., Холопова И.В., Сидоренко Д.В., Малышкин К.А.,
Бибикова В.В., Бубнова Ю.О., Девяткина Е.А., Мусонова А.К., Иванова К.М.,
Плотникова А.А., Будкова А.И., Федорова П.А.*

Под общей редакцией Лапина С.В.



Оглавление:

- Синдром хронической диареи и его лабораторная оценка;
- Фекальные биомаркеры и нарушение всасывания;
- Нарушения трофологического статуса и задержка развития;
- Диагностика гастритов, пищевой аллергии и непереносимости;
- Диагностика целиакии и нарушения проницаемости кишечника;
- Диагностика воспалительных заболеваний кишечника;
- Диагностика аутоиммунного гепатита и билиарного цирроза;
- Диагностика невирусных гепатитов и гепатозов;
- Диагностика хронического панкреатита;



Санкт-Петербург, 2024

Синдром хронической диареи

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническая диарея – это жидкий или водянистый стул 3 раз/сут или чаще обычного для конкретного человека, который продолжительностью более 6 недель. Некоторые специалисты предлагают определять диарею не только по частоте и консистенции стула, но и его объему или весу. Консистенция стула обусловлена его влагоудерживающей способностью, т. е. количеством несвязанной («свободной») воды. Нормальный вес стула не должен превышать 10 г/кг массы тела у детей раннего возраста и 200 г/сут у взрослых. Однако в клинической практике такая оценка может оказаться затруднительной, поэтому рекомендуется использовать Бристольскую шкалу, при которой жидкий стул соответствует 5-му типу и выше.

С физиологической точки зрения диарея обусловлена нарушением всасывания воды и электролитов в кишечнике. Ежедневно с пищей человек в среднем получает около 2 л воды. При этом объем эндогенной жидкости, поступающей в кишечник в составе пищеварительных секретов, достигает в среднем 10 л (слюна – 1,5-2 л, желудочный сок – 2,5-3 л, желчь – 0,5 л, панкреатический сок – 1,5 л, кишечный сок – 1-2 л). Основная часть жидкости (70 – 80%) всасывается в тонкой кишке. В толстую кишку в течение суток поступает от 1 до 2 л воды, 70% ее всасывается, и лишь 100-150 мл теряется с калом. Даже незначительные изменения количества жидкости в кале приводят к изменению его консистенции. При это важной особенностью физиологии всасывания жидкости в ЖКТ является изоосмолярность содержимого просвета кишечника плазме крови, таким образом исследование остаточной осмолярности стула позволяет определить характер нарушения всасывания воды (секреторный или осмотический).

Транспорт воды в кишечнике зависит от транспорта электролитов. Вода и электролиты могут как всасываться, так и секретироваться на протяжении ЖКТ. В тонкой кишке преобладает пассивный (ко)транспорт воды, глюкозы, аминокислот и ионов, преимущественно Na и Cl, что обусловлено высокой проницаемостью мембран энтероцитов. Поэтому всасывание воды в тонком кишечнике больше зависит от осмотического давления, т.е. остаточной концентрации осмотически активных веществ.

В подвздошной и толстой кишке натрий всасывается посредством энергозависимого механизма, обеспечивающего транспорт ионов натрия против градиента химической концентрации и отрицательного электрического заряда слизистой оболочки. Активный транспорт натрия осуществляется в толстой кишке электрогенным путем с помощью натриевого насоса с соединением натрия с ионами хлора или бикарбоната. Поэтому толстый кишечник становится мишенью токсинов, воздействующих на ионные каналы и трансмембранные транспортеры. Натрий, активно абсорбированный из толстой кишки в парацеллюлярные водные каналы, повышает в них осмотическое и гидростатическое давление. Повышение гидростатического давления обуславливает всасывание воды через малопроницаемую мембрану капилляров в плазму крови. Стенка толстой кишки может всасывать до 5 л воды в сутки. Если же в нее поступает большее количество жидкости, то появляется диарея.

Показатели заболеваемости хронической диареей среди взрослых в европейской популяции составляют 7-14%, в мире – 3-20%. Согласно данным ВОЗ, в 2002 г. диареей были обусловлены 13,2% случаев смерти в детском возрасте, половина из которых наступила в результате ее хронического течения, преимущественно инфекционной природы. Нозологическая структура заболеваний, протекающих с хронической диареей, среди детей развитых стран демонстрирует преобладание лямблиоза (40%) и аллергической энтеропатии (35%), реже встречается мальабсорбция углеводов – фруктозы (21%), лактозы (5%), сахарозы и мальтозы (1,6%), целиакия (14,5%), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (3,2%) и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) (1,6%). У взрослых причинами хронической диареи чаще выступают синдром раздраженного кишечника (СРК) (41%) и функциональная диарея (28%), а также мальабсорбция желчных кислот (33%), целиакия (17%), внешнесекреторная недостаточность ПЖ (10%), ВЗК (3,3%) и микроскопический колит (3,7%).

1. Классификация синдрома хронической диареи

По течению выделяют острую, персистирующую и хроническую диарею. Длительность острой диареи, как правило, составляет две недели, персистирующей (промежуточной формы между острой и хронической диареей) – от 14 до 30 суток. Хроническую диарею европейские гастроэнтерологические сообщества определяют продолжительностью более 4 недель, североамериканское общество инфекционных болезней – более 30 суток, в то время как отечественные эксперты – от трех недель. По уровню поражения разделяют тонко- и толстокишечную диарею. Водянистый стул большого объема с остатками непереваренной пищи указывает на локализацию процесса в тонкой кишке или проксимальной части толстой кишки. Частый или скудный стул с болезненными позывами к дефекации указывает на поражение ректосигмоидального отдела толстой кишки.

Выделяют четыре механизма развития диареи (см. табл.1), которые, в свою очередь, соответствуют водной (секреторной и осмотической), воспалительной (экссудативной) и кинетической (связанной с нарушением моторики) типами диарей. Механизмы диареи тесно связаны между собой, тем не менее, для каждого заболевания характерен преобладающий патофизиологический тип нарушения ионного транспорта и особенности клинических проявлений конкретного типа диареи. Хотя данная классификация не идеальна, но позволяет сузить дифференциально-диагностический поиск и выбор соответствующих методов лабораторного обследования.

Табл. 1 Механизмы развития различных типов диареи при патологии ЖКТ

Тип диареи/ стул	Патогенез
Секреторная водная диарея	<ul style="list-style-type: none"> - бактериальные и вирусные кишечные инфекции ; - врожденная патология кишечника; - перенесенные хирургические вмешательства (холецист-, гастрэктомия, бариатрия, ваготомиа, резекция кишечника); - экзогенные факторы (гиперсекреция гормонов при ВИГПоме, гастриноме, тиреотоксикозе, сахарном диабете); - мальабсорция желчных кислот; - прием медикаментов (антибиотики, антиаритмические препараты, НПВС, антидепрессанты, прокинетики, слабительные средства) - болезнь Крона и микроскопический колит; - диарея Брейнерда; - хронический алкоголизм;
Осмолярная (осмотическая) водная диарея	<ul style="list-style-type: none"> - первичная и вторичная лактазная недостаточность иFODMAPS; - целиакия и синдром нецелиакийной непереносимости глютена; - внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; - синдром избыточного бактериального роста; - ишемический колит; - прием осмотических слабительных, магний-, фосфат-, сульфат- и сорбитол содержащих препаратов, а также антацидных средств - гидроколонтерапия;
Гипер- и гипокинетическая диарея	<ul style="list-style-type: none"> - синдром раздраженного кишечника и функциональная диарея; - демпинг-синдром; - прием слабительных препаратов антрохинонового ряда, изофенина и фенолфталеина; - гормональная стимуляция (серотонин, простагландины, секретин, панкреозмин); - диабетическая энтеропатия; - амилоидоз; - склеродермия; - постваготомическая диарея;
Воспалительная (гиперэкссудативная) диарея	<ul style="list-style-type: none"> - болезнь Крона и язвенный колит, - псевдомембранозный колит; - острые инвазивные кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез) - радиационный (лучевой) колит; - опухоли толстой кишки, дивертикулярная болезнь;туберкулез;
Протеин-теряющая (экссудативная) диарея	<ul style="list-style-type: none"> - протеин-теряющая энтеропатия; - воспалительные заболевания кишечника; - эозинофильный гастроэнтерит, целиакия; - первичная кишечная лимфангиэктазия; - саркоидоз; - лимфома; - болезнь Уиппла; - застойная сердечная недостаточность;

2. Объем обследования при диагностике синдрома хронической диареи

Эксперты Американской гастроэнтерологической ассоциации (Gastroenterology 2019) рекомендуют начинать диагностику хронической диареи у взрослых с оценки жалоб, анамнеза и физикального осмотра пациента с дальнейшим проведением первичного диагностического тестирования. При сборе анамнеза учитывается продолжительность диареи, особенности ее начала, объем и характер стула в течение суток, наличие позывов, болей, дефекаций в ночное время суток, связь диареи со снижением веса, прием слабительных средств. Важным аспектом является семейная история ВЗК, колоректального рака и целиакии. Также следует обращать внимание на поездки пациента в страны с высокой частотой инфекционных заболеваний, наличие иммуносупрессии у пациента, а также прием медикаментов и специфическая диета. У взрослых наиболее важными тестами при определении причины хронической диареи являются: выявление антигенов лямблий ([mecm 01.02.15.1070](#)), серология целиакии ([mecm 01.02.15.211](#)), остаточные желчные кислоты в стуле при холагенной диарее ([mecm 01.02.15.1265](#)), а также обнаружение маркеров воспаления, в т.ч. кальпротектина и гемоглобина в стуле (FIT) ([mecm 01.02.15.735](#)). Методом углубленного обследования пациентов с хронической диареей является оценка остаточной осмолярности стула ([mecm 01.02.15.489](#)), которая позволяет провести дифференциальный диагноз между секреторной и осмотической диареей для более точного определения причины, лежащей в ее основе. Так при секреторном типе диареи необходимо исключить инфекционные и паразитарные инвазии, а также оценить энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и признаки воспаления в стенке кишки. При наличии осмотического типа диареи может идти речь о вторичной или первичной лактазной недостаточности ([mecm 01.02.15.1580](#)), нарушении всасывания жиров ([mecm 01.02.15.1075](#)) и снижении функции поджелудочной железы ([тесты 01.02.15.1055](#) и [01.02.15.1060](#)). Воспалительная диарея характерна для воспалительных заболеваний кишечника, иммунодефицитных состояний, псевдомембранозного колита, раков ЖКТ, НПВС энтеропатии и др., при этом она часто сопровождается протеин-теряющей энтеропатией ([mecm 01.02.15.502](#)). При дифференциальной диагностике хронической диареи у детей большое значение имеет исследование pH стула ([mecm 01.02.15.1045](#)), определение антигенов инфекционных заболеваний (рота-, аденовирусов, лямблий), а также исследования эозинофильного нейротоксина в стуле, характерного для случаев пищевой аллергии ([mecm 01.02.15.1050](#)). Аутоиммунный атрофический гастрит ([mecm 01.02.15.610](#)), пищевая аллергия ([mecm 01.02.15.1275](#)) и целиакия ([mecm 01.02.15.211](#)) являются иммуноопосредованными заболеваниями с нарушением всасывания в тонком кишечнике, при этом большое значение в патогенезе этих заболеваний имеет уровень фекального зонулина ([mecm 01.02.15.1280](#)).

Последующий диагностический поиск должен проводиться с использованием инструментальных методов: ЭФГДС с биопсией из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) или проксимального отдела тощей кишки с гистологическим исследованием, капсульной эндоскопией, бактериологическим исследованием для диагностики синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), колоноскопией или сигмоидоскопией. Морфологическое исследование оболочки тонкой и толстой кишки обычно является окончательным методом объективизации патологии.

3. Лабораторное обследование при различных типах хронической диареи

3. 1. Водная осмотическая диарея

Осмотическая (гиперосмолярная) диарея развивается вследствие нарушения полостного или мембранного пищеварения и накопления в кишечнике значительного количества мелких осмотически активных молекул углеводов (фруктоза, лактоза и др.), нерасщепленных полисахаридов и полиолов (маннитол, ксилитол, сорбитол). Чаще всего причиной избытка свободных сахаров при осмотической диарее является первичная или вторичная лактазная недостаточность, диета с большим содержанием FODMAP (олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов), приобретенная недостаточность сахарозо-изомальтазного комплекса, нарушение пристеночного пищеварения в тонком кишечнике (целиакия, лямблиоз, саркоидоз, болезнь Крона (БК), аутоиммунная энтеропатия, СИБР, последствия химио- или радиотерапии). Другой причиной осмотической диареи является нарушение расщепления и всасывания жиров, в том числе при внешнесекреторной недостаточности ПЖ (хронический панкреатит, муковисцидоз, карцинома ПЖ, сахарный диабет 1 типа, холелитиаз, аутоиммунный панкреатит, синдромы Швахмана-Даймонда и Золлингера-Эллисона). Кроме того, осмотическая диарея может быть следствием злоупотребления осмотических слабительных, магний-, фосфат-, сульфат- и сорбитол содержащих, а также антагонистов средств.

Тест 01.02.15.489 Определение остаточной осмолярности стула (ионный дефицит.)

Ионный дефицит стула или «*stool osmotic gap test*» представляет собой расчетный показатель, определяющий число осмотических молекул (полярных и неполярных), за вычетом основных электролитов. При осмотической диарее осмолярность стула определяется главным образом неабсорбируемыми и неабсорбируемыми осмотическими веществами. Перемещение электролитов при

помощи активного транспорта приводит к снижению их содержания в стуле. В просвете двенадцатиперстной кишки фекальная осмолярность обычно соответствует осмолярности плазмы и составляет 290 мОсмоль/кг, при этом ионы Na^+ и K^+ служат основными факторами данного равновесия. В толстой кишке концентрация Na^+ по сравнению с плазмой снижена за счет активного извлечения ионов и снижения проницаемости слизистой оболочки кишечника, что предотвращает диффузию Na^+ и воды обратно в просвет толстой кишки, тогда как концентрация K^+ повышена из-за активной и пассивной секреции ионов и отрицательного электрического потенциала в просвете кишки. Остаточная осмолярность стула в норме (за вычетом основных электролитов) составляет 50-125 мОсмоль/кг. Нарушение баланса между секрецией и всасыванием воды и электролитов, повышение осмолярности кишечного содержимого, а также ускорение транзита кишечного химуса приводят к изменению остаточной осмолярности стула, что служит причиной нарушения функции кишечника и диареи. Определение остаточной осмолярности стула позволяет дифференцировать осмотический и секреторный типы диареи.

Тест 01.02.15.1045 Определение pH и углеводов в стуле

Исследование pH стула представляет собой индикаторный метод количественного определения кислотно-щелочных свойств кала. Кислая ($\text{pH}=5,5\text{--}6,7$) или щелочная ($\text{pH}=7,6\text{--}8,5$) реакция кала обусловлена активизацией деятельности тех или других типов бактерий, что происходит при нарушении ферментации пищи. В норме реакция является нейтральной или слабощелочной ($\text{pH}=6,8\text{--}7,5$). Слабокислая ($\text{pH}=5,5\text{--}6,7$) и кислая ($\text{pH}=6,0\text{--}6,5$) реакция стула может быть обусловлена присутствием большого количества жирных кислот в кале, что отмечается при механической желтухе и воспалении в тонком кишечнике; резко-кислая реакция стула ($\text{pH}=5,0\text{--}5,5$) характерна при активации бродильно-йодофильной флоры с образованием углекислого газа и органических кислот, которые раздражают слизистую оболочку кишечника и вызывают развитие бродильных процессов в толстой кишке (диспепсия, дисбактериоз, колит). Щелочная реакция ($\text{pH}=8,0\text{--}8,5$) наблюдается при усилении процессов гниения остатков белковой пищи или воспалительного экссудата в результате активации гнилостной флоры и образования аммиака и других щелочных компонентов в толстой кишке. Резко-щелочная реакция ($\text{pH} > 8,5$) отмечается при активизации гнилостной флоры кишечника часто при нарушении функции поджелудочной железы с последующим раздражением слизистой оболочки кишечника, мацерацией, экссудацией, развитием гнилостной диспепсии и колита. В целом pH стула стабильнее, чем исследование углеводов, которые быстро разлагаются остаточной микрофлорой, поэтому является более надежным параметром.

Исследование углеводов в стуле предназначено для определения суммарного содержания моно- и дисахаридов в кале. Тест используется для диагностики нарушений всасывания углеводов в кишечнике, которые могут быть обусловлены недостаточностью соответствующего фермента в просвете тонкого кишечника, в первую очередь, при первичной (врожденной, конституциональной, транзиторной) и вторичной лактазной недостаточности (вследствие кишечной инфекции вирусной или бактериальной этиологии, непереносимости белка коровьего молока, целиакии, длительного периода полного парентерального питания). Тестирование целесообразно у детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании или получающих искусственные молочные смеси, содержащие лактозу, а также приобретенной недостаточности сахарозо-изомальтазного комплекса. У взрослых лиц определение углеводов в стуле показано при нарушении всасывания углеводов через стенку кишечника, которые могут быть обусловлены СИБР, синдромом короткой кишки, БК, некротическим энтероколитом и диетой с большим содержанием FODMAP, а также при проведении дифференциальной диагностики хронической диареи, которая при наличии углеводов в стуле, в большинстве случаев, носит осмотический характер. Метод оценивает общую способность усваивать углеводы, хотя не позволяет дифференцировать различные виды дисахаридазной недостаточности. Содержание углеводов в кале в грудном возрасте не должно превышать 0,25 г, лактозы — 0,07 г (у детей старше 1 года они отсутствуют). Повышенный уровень углеводов в кале отражает снижение способности микрофлоры толстой кишки разлагать лактозу.

Тест 01.02.15.302 Генодиагностика непереносимости лактозы методом ПЦР (ген MCM6)

Лактазная недостаточность – врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением активности или отсутствием фермента лактазы. Лактаза, наряду с мальтазой и сахаразой, относится к дисахаридазам, которые в тонкой кишке расщепляют дисахариды до моносахаридов. При этом сахароза под воздействием сахаразы расщепляется до глюкозы и фруктозы, лактоза расщепляется лактазой до глюкозы и галактозы, мальтоза – мальтазой с образованием двух молекул глюкозы. Моносахариды всасываются в тонком кишечнике путем активного транспорта без предварительного расщепления. Недостаточная активность дисахаридаз приводит к развитию синдрома мальабсорбции. При этом возникающая при дисахаридазной недостаточности диарея является осмотической, обусловлена накоплением в просвете кишки осмотически активных дисахаридов, а также продуктов их бактериального брожения, что вызывает выход воды в полость кишки по осмотическому градиенту и увеличение массы жидкого химуса. Лактазная недостаточность является наиболее часто встречающейся патологией тонкой

кишки, для которой характерно развитие синдрома нарушенного переваривания и всасывания. Известен выраженный градиент распространенности этого состояния с севера на юг. Так у взрослых в Швеции и Дании частота составляет 3%, Финляндии, Швейцарии – 16%, Англии – 20-30%, Франции – 42%, странах Юго-Восточной Азии, США и среди афроамериканцев – 80-100%, России – 16-18%. Выделяют первичную и вторичную лактазную недостаточность. Первичная лактазная недостаточность связана с врожденным снижением активности лактазы кишечного эпителия. Выделяют следующие варианты первичной лактазной недостаточности: врожденную (генетически обусловленную, семейную); взрослого типа (конституциональную); транзиторную, которая наблюдается у недоношенных и незрелых к моменту рождения детей. Вторичная лактазная недостаточность обусловлена снижением активности лактазы, связанной с повреждением энтероцита (кишечная инфекция вирусной или бактериальной этиологии), гастроинтестинальной формой пищевой аллергии (непереносимость белка коровьего молока), атрофическими изменениями слизистой кишечника (при целиакии, после длительного периода полного парентерального питания, при недостатке трофических факторов). Генетически обусловленная (первичная) непереносимость лактозы взрослых, как правило, связана с полиморфизмом 13910 в гене MCM6, который является регуляторным генетическим элементом и связан с изменением уровня экспрессии гена LCT, непосредственно кодирующем фермент лактазу.

Тест 01.02.15.1580. Развернутая генодиагностика непереносимости лактозы и фруктозы

Тест включает в себя генотипирование 3-х аллелей гена MCM6 и 2-х аллелей гена ALDOB. Наиболее распространенной причиной лактазной недостаточности у европейцев является гомозиготное носительство С13910 аллели полиморфизма регуляторного элемента MCM6 гена лактазы. Однако наряду с ним в различных этнических группах могут встречаться другие варианты в MCM6 региона (-13915, -13907), ассоциированные с неспособностью усваивать лактозу во взрослом возрасте. Исследование трех аллелей гена MCM является методом исключения первичной лактазной недостаточности, учитывающих национальные отличия. Фруктоза также является одним из основных мономерных углеводов в рационе человека, входит в состав сахарозы, содержится в составе фруктов и меда. Непереносимость фруктозы обусловлена патогенными вариантами р.А149Р и р.А174D гена ALDOB, кодирующем фермент альдозазу В, Дебют заболевания обычно связан с введением сладких прикормов в рацион ребенка (соки, фруктовые пюре, каши). После приема пищи развивается парадоксальное понижение уровня глюкозы крови, ребенок становится вялым, возникает тошнота, рвота, диарея, потливость, тремор, вплоть до развития судорог. Без коррекции диеты происходит поражение печени с желтухой. Возможны более поздние формы манифестации заболевания.

3.2. Водная секреторная диарея

Низкие значения остаточной осмолярности стула (<50 мОсмоль/кг) (**см. тест 01.02.15.489**) позволяют верифицировать секреторный тип диареи, который обычно обусловлен прямой стимуляцией секреции (цАМФ-зависимой) воды и электролитов в просвет тонкой и/или толстой кишки при действии секреторных агентов, включая бактериальные токсины (холерный, сальмонеллезный, термостабильный токсин кишечной палочки, шигелл, стафилококка и др.), энтеровирусы, а также нетипичные для острых кишечных инфекций возбудители, такие как *Schistosoma mansoni* или *haematobium*, *Giardia*, *Cryptosporidium* и другие кишечные паразиты. Секреторный компонент диареи также может отмечаться при антибиотико-ассоциированной диарее, обусловленной инфекцией *C. difficile*, реже *C. perfringens*, *S. aureus*, *K. oxytoca*, *Candida spp.* Нарушение процесса реабсорбции воды с развитием секреторного типа диареи возникает при энтеропатии, обусловленной приемом НПВС, антацидов, антидепрессантов, химиотерапевтических препаратов, прокинетики, антиаритмических и гипогликемических препаратов (бигуаниды), а также неосмотических слабительных препаратов (на основе сенны и докузата натрия) и при проведении гидроколонотерапии. Наконец, секреторная диарея может быть вызвана рядом эндогенных факторов, таких как гиперсекреция гормонов ЖКТ при ВИПоме или гастриноме, тиреотоксикозом, нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот при холагенной диарее (**тест 01.02.15.1265**), а также нарушением функции кишечника при неконтролируемом сахарном диабете.

Тест 01.02.15.1065 Определение антигена Helicobacter pylori в кале

Выявление антигена *H. pylori* в кале (HpSA-тест) иммунохроматографическим методом с использованием моноклональных антител представляет собой высокочувствительный (92%) и специфичный (98%) неинвазивный метод диагностики хеликобактериоза, который, согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции, может применяться как при первичной диагностике инфекции *H. pylori*, так и для контроля эффективности эрадикационной терапии. Инфекция *H. pylori* напрямую ассоциирована с развитием хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также играет определенную роль в развитии ряда экстрагастродуоденальных заболеваний (железодефицитная анемия неучтенной этиологии,

идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит витамина В12, нарушение всасывания лекарственных препаратов (тироксин, леводопа)). Длительно текущая хеликобактерная инфекция в ряде случаев может служить причиной хронической диареи секреторного типа. Обнаружение антигена *H. pylori* в стуле свидетельствует о наличии инфицирования, высоком риске развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и ДПК, а также неэффективности проводимой эрадикационной терапии.

Тест 01.02.15.1070 Определение антигена Giardia lamblia в стуле

Тест представляет собой иммунохроматографический метод качественного определения антигена кишечной лямблии (синонимы: *Giardia lamblia*, *G. intestinalis*, *G. duodenalis*, *L. intestinalis*) в кале с целью ранней диагностики лямблиозной инфекции. Паразитируя в кишечнике, лямблии приводят к атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки и, как следствие, рецидивирующим клиническим проявлениям жидкого стула, включая синдром хронической диареи секреторного типа. Признаки сходны с таковыми при других вариантах патологии гастродуоденальной зоны, кишечника, желчевыводящих путей, что делает клиническую диагностику практически невозможной и требует обязательного лабораторного подтверждения диагноза. Тест определения антигена *G. lamblia* в кале представляет собой более чувствительный (85-98%) маркер для диагностики жидкого стула по сравнению с микроскопическим исследованием кала и дуоденального содержимого (50-70%), позволяющий проводить диагностику жидкого стула после заражения (в среднем на 9-12 сутки) и выделения цист лямблий.

Тест 01.02.15.685 Токсин A/B Clostridium difficile в стуле

Определение токсинов A+B *Clostridium difficile* в стуле представляет собой качественный тест суммарного определения содержания экзотоксинов А и В бактерии *C. difficile* в кале. *Clostridium difficile* – грамположительная спорообразующая облигатно-анаэробная палочка, входящая в состав нормальной микрофлоры ЖКТ, женских половых путей и кожи. *C. difficile* имеется в кишечнике примерно половины новорожденных и у 3–15 % здоровых детей старше 2 лет и взрослых. Количество *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001 %. *C. difficile*-ассоциированная болезнь развивается при нарушении кишечного микробиома с избыточной колонизацией *C. difficile*, токсины которой вызывают воспаление и повреждение толстой кишки от легкой самокупирующейся диареи до псевдомембранозного колита, токсического мегаколона и септического шока. Факторами риска *C. difficile*-ассоциированной болезни служат антибактериальная терапия, госпитализация, пожилой возраст, наличие сочетанных заболеваний, а также лечение иммуносупрессивными препаратами. *C. difficile* является ведущей причиной антибиотико-ассоциированной диареи и основным возбудителем внутрибольничных диарей. Определение токсинов А и В *C. difficile* в стуле, согласно отечественным и международным рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *C. difficile* у детей и взрослых, применяется при первичной диагностике *C. difficile*-ассоциированной болезни. Диагностическая чувствительность теста составляет 75-95%, специфичность 83-98%. Обнаружение токсинов А и В *C. difficile* в стуле при наличии клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни, в большинстве случаев, свидетельствует о наличии инфекции *C. difficile*. Образцы кала для анализа должны быть собраны в течение одной недели с момента появления симптомов заболевания. Результаты теста должны интерпретироваться только с учетом общей клинической картины и других методов диагностики. Тест не показан для применения у детей в возрасте до 1 года в связи с высоким процентом ложноположительных результатов в данной возрастной группе, а также для контроля эффективности лечения (серопозитивность сохраняется в течение 30 дней).

3.3. Воспалительная диарея

Воспалительная (экссудативная) диарея возникает вследствие поступления воды и электролитов в просвет кишки при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки или повышении гидростатического давления в лимфатических сосудах с выделением в просвет кишечника крови, слизи, гноя и белкового экссудата. Воспалительная диарея может быть вызвана инвазивными микроорганизмами (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *C. jejuni*, *Yersinia spp.*, *E. coli* (инвазивные штаммы), *C. difficile*, *E. histolytica* и др.), которые обуславливают выраженное воспаление и повреждение эпителиальных клеток слизистой оболочки, что стимулирует усиленную секрецию жидкости в просвет кишечника за счет действия воспалительных цитокинов. Чаще всего такое повреждение локализуется в толстой и прямой кишках, сопровождаясь частыми тенезмами, выделением жидких испражнений в относительно небольшом количестве со слизью и кровью. Среди неинфекционных причин воспалительной диареи выделяют хронические ВЗК, а также ишемический, коллагеновый, лимфоцитарный, микроскопический, радиационный, эозинофильный и токсические колиты, обусловленные приемом алкоголя и/или лекарственных препаратов.

Воспалительной диареей сопровождаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). Эти состояния сопровождаются появлением целого ряда аутоантител, из которых наиболее информативными представляются 4 разновидности: антитела к бокаловидным (слизистым) клеткам кишечника,

антитела к экзокринной части поджелудочной железы, антинейтрофильные цитоплазматические антител (АНЦА) и антитела к пекарским дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). АНЦА классов IgG и IgA наиболее часто отмечаются при НЯК (мечты 01.02.15.010/460), кроме того, при НЯК отмечаются антитела к бокаловидным клеткам (мечт 01.02.15.486). При болезни Крона наблюдается гиперреактивность иммунной системы к компонентам естественной бактериальной флоры. Обнаруживаются антитела к пектину, агар-агару и другим полисахаридным антигенам, включая полисахариды клеточной стенки пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA (мечты 01.02.15.250/488), а также появляются антитела к антигенам поджелудочной железы (мечт 01.02.15.675). Для дифференциальной диагностики ВЗК крайне важно исследовать токсин *Clostridium difficile* A/B в стуле (мечт 01.02.15.685), чтобы не пропустить тяжелые случаи псевдомембранозного колита. Большое значение в дифференциальной диагностике диареи имеют фекальные биомаркеры.

Тест 01.02.15.550 Определение фекального кальпротектина

Кальпротектин (MRP 8/14 или S100A8/A9) это кальций-цинк связанный белок активной фазы с молекулярной массой 36 кДа. Кальпротектин составляет 60% белков цитоплазмы, нейтрофильных гранулоцитов и состоит из гетеродимеров A8 и A9 белков. В лаборатории применяется ИФА тест второго поколения, основанный на моноклональных антителах к эпитопам A8 и A9 белков, что обеспечивает высокую чувствительность и линейность метода. Определение кальпротектина рекомендуется для дифференциальной диагностики ВЗК, СРК, мониторинга терапии БК и ЯК, оценки побочного действия лекарств, повреждающих слизистую кишечника (энтеропатия, связанная с приемом НПВС), для прогноза рецидива у пациентов с ВЗК, а также на фоне кишечных инфекций. Фекальный кальпротектин (ФКП) увеличивается в кале более чем у 95% больных с ВЗК и коррелирует с активностью заболевания и морфологическими изменениями слизистой, прежде всего с лейкоцитарной инфильтрацией. Умеренно повышенные значения ФКП наблюдаются при поражении слизистой кишечника, в том числе при лактазной недостаточности, аутоиммунном гастрите, целиакии, вирусных инфекциях. У новорожденных и детей до 2х лет без органической патологии могут отмечаться значительные концентрации ФКП, что отражает колонизацию ЖКТ нормальной флорой. Высокие концентрации ФКП у взрослых являются показанием к выполнению колоноскопии. При дифференциальной диагностике пищевой аллергии ФКП может использоваться совместно с исследованием фекальной концентрацией эозинофильной нейротоксина (мечт 01.02.15.1050).

Тест 01.02.15.720 Гемоглобин и гемоглобин-гаптоглобин в стуле

Гемоглобин в стуле или *fecal immunochemical test (FIT)* или *fecal occult blood test (FOBT)* является методом для исключения кровотечения из нижних отделов кишечника, в том числе при воспалениях стенки кишки и онкологических заболеваниях. В отличие от химического метода (реакция Грегерсена) определения железа в стуле, иммунохимическое определение гемоглобина не только чувствительнее, но и нет ложных повышений при потреблении мясной пищи, богатой железом. Гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс образуется при кровотечениях из ободочной кишки, в то время как источником гемоглобина являются полипы сигмовидной и прямой кишки. Совместно с определением кальпротектина в стуле исследование гемоглобина в стуле позволяет определить необходимость колоноскопии и эндоскопического исследования тонкого кишечника для определения причины воспаления и кровоточивости в стенке кишки (мечт 01.02.15.735).

Тест 01.02.15.250/488 Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) классов IgA/ IgG

Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*, ASCA) класса IgA представляют собой тест количественного определения содержания антигликановых антител, направленных против олигоманнозных эпитопов клеточной стенки пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Появление ASCA может быть связано с потерей иммунологической толерантности к компонентам собственной микрофлоры кишечника, что лежит в основе механизма развития ВЗК. При болезни Крона ASCA класса IgA встречаются у 60-65% больных и практически не отмечаются при НЯК, обладая специфичностью 98%, а также могут быть обнаружены у 1% здоровых доноров. Выявление ASCA класса IgA служит прогностическим маркером более раннего возраста начала развития БК (до 40 лет), локализации заболевания в верхних отделах ЖКТ и/или толстом кишечнике, перианального поражения у пациентов с дистальным колитом и осложненного фенотипа БК. Антитела к *S. cerevisiae* класса IgA могут появляться до клинического дебюта БК, однако не коррелируют с клинической активностью заболевания. Выявление ASCA класса IgG служит прогностическим маркером пенетрирующего и стенозирующего фенотипа заболевания, с обширным поражением толстого кишечника, прогрессией заболевания вплоть до необходимости проведения хирургического лечения и риска развития послеоперационного рецидива БК. Титры ASCA стабильны на протяжении всего заболевания независимо от приема сульфаниламидных и гормональных препаратов или хирургического лечения.

Тест 01.02.15.010 / 460 Антинейтрофильные антитела (АНЦА) классов IgG и IgA

Антинейтрофильные антитела (АНЦА) являются важнейшим иммунологическим маркером васкулитов с поражением почек и легких, но при неспецифическом язвенном колите отмечаются у 70-75% пациентов, особенно при тяжелых рецидивирующих формах заболевания. Клеточные мишени АНЦА при ВЗК окончательно не определены, но обычно это не миелопероксидаза и протеиназа 3, антитела к которым обнаруживаются при гранулематозных васкулитах, а вероятно нейтрофильный лактоферрин и другие антигены цитоплазмы нейтрофилов. Для выявления АНЦА при ВЗК используется специальная фиксация клеток что позволяет выявить т.н. «формалин-чувствительную» атипичную АНЦА (xАНЦА), характерную именно для ВЗК. Определение АНЦА используется совместно с определением ASCA в комплексном обследовании пациентов с ВЗК.

Тест 01.02.15.915 Антитела АНЦА к лактоферрин-ДНК комплексу (АНЦА ЛФ-ДНК)

Антитела к лактоферрин-ДНК комплексам представляют собой тест полуколичественного обнаружения сывороточных антител к комплексу, состоящему из молекул лактоферрина и ДНК, что позволяет идентифицировать атипичную вариант АНЦА. Лактоферрин – железосвязывающий белок, локализованный в цитоплазматических гранулах полиморфноядерных нейтрофилов, который обладает выраженным бактериостатическим действием, способен предотвращать активацию компонента и образование гидроксил-радикалов, таким образом служит неспецифическим противовоспалительным фактором защиты стенки кишечника. ДНК-лактоферриновый комплекс представляет собой одну из антигенных мишеней «атипичного» типа свечения xАНЦА, которые преобладают у пациентов с НЯК. Обнаружение антител к ДНК-лактоферриновым комплексам служит информативным маркером в диагностике НЯК (в 72% случаев). Данные антитела могут встречаться у пациентов с БК (6,3%), ПСХ (22%) и у здоровых лиц (4%). Кроме того, у половины пациентов с ПСХ обнаружение антител к ДНК-лактоферриновым комплексам в 100% случаев ассоциировано с наличием НЯК, что позволяет использовать определение данных аутоантител в качестве диагностического и прогностического биомаркера НЯК с внекишечными проявлениями. Данный тест рекомендуется использовать в качестве подтверждающего метода, после обнаружения АНЦА у больного ВЗК или аутоиммунным заболеванием печени.

Тест 01.02.15.486 Антитела к бокаловидным клеткам кишки

Бокаловидные клетки кишечника – секреторные эпителиальные клетки тонкого и толстого кишечника, продуцирующие гликопротеиновые и мембраносвязанные муцины (MUC2, MUC1, MUC3, MUC17), треофиловы пептиды (TFF), резистиноподобную молекулу β (RELMβ) и Fc-γ-связывающий белок (FCGBP), которые являются основными компонентами слизи, необходимой для увлажнения поверхности слизистой оболочки кишечника, продвижения химуса и нормального пристеночного пищеварения. Появление аутоантител к бокаловидным клеткам кишечника указывает на дефект муцинового слоя, который может быть обусловлен уменьшением размеров бокаловидных клеток и/или снижением продукции слизи, нарушением проницаемости слизистой кишечника и повышенной бактериальной адгезией к поверхностному эпителию, что обуславливает повышенную восприимчивость к ВЗК. Обнаружение антител к бокаловидным клеткам кишечника служит информативным маркером в диагностике НЯК (в 39-46,4% случаев), а также данные антитела редко встречаются у пациентов с БК (2,3-30%), аутоиммунной энтеропатией (28,4%), аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа (9,3%), однако могут быть обнаружены у здоровых лиц (2%). У родственников первой степени пациентов с ВЗК антитела к бокаловидным клеткам кишечника с АНЦА в диагностике ЯК повышает специфичность теста до 95%.

Тест 01.02.15.675 Антитела к антигенам поджелудочной железы:

тест 01.02.15.631 Антитела к GP2 антигену классов IgG и IgA

Антитела к экзокринной части поджелудочной железы представляют собой метод полуколичественного определения панкреатических аутоантител (*pancreas acinar antibodies, PABs*), направленных к ацинарным клеткам экзокринной части ПЖ, в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции. Основными антигенными мишенями PABs являются гликопротеин 2 (GP2) – мембранный белок зимогенных гранул панкреатических ацинарных клеток и зона pellucida-подобный белок, содержащий домен 1 (CUZD1), гликозилированный мембранный протеин ацинарных секреторных гранул ПЖ, которые участвуют в поддержании нормального иммунного ответа к облигатной и условно-патогенной микрофлоре кишечника. Появление антител к экзокринной части ПЖ указывает на наличие патологического иммунного ответа слизистой оболочки кишечника на нарушение количества и состава кишечной микробиоты, что может приводить к повышению проницаемости кишечного барьера и развитию хронического воспаления. Обнаружение антител к экзокринной части ПЖ имеет клиническое значение в диагностике БК и при проведении

дифференциальной диагностики ВЗК. PABs встречаются у 42% пациентов с БК, 4 % – ЯК и аутоиммунным панкреатитом, 13% – целиакией и 1-4% здоровых лиц. У пациентов с БК наличие PABs имеет прогностическое значение в развитии периаанального поражения и внекишечных осложнений, включая хронический идиопатический панкреатит (в 68% случаев). Титр антител к экзокринной части ПЖ не связан с активностью БК и является стабильным на протяжении заболевания. Сочетанное определение аутоантител PABs с ASCA в диагностике БК повышает чувствительность теста до 81%.

Тест 01.02.15.256 Дифф. диагностика болезни Крона и язвенного колита (АНЦА IgG и ASCA IgA)

Многочисленные исследования о комбинированном применении серологической диагностики ВЗК в клинике показывают, что при проведении дифференциальной диагностики ВЗК обнаружение АНЦА класса IgG с атипичным перинуклеарным типом свечения (xАНЦА) и отсутствие ASCA класса IgA в большинстве случаев свидетельствует о наличии НЯК, который при левостороннем поражении толстого кишечника в 90% случаев имеет резистентный ответ на проводимое лечение сульфаниламидами и кортикостероидами, тогда как обнаружение ASCA класса IgA и отсутствие АНЦА класса IgG в 96% случаев подтверждает диагноз БК и служит прогностическим фактором раннего начала (до 40 лет), периаанального поражения и осложненного фенотипа заболевания.

Тест 01.02.15.260 Комбинированное обследование при ВЗК (АНЦА IgG/IgA, ASCA IgG/IgA, антитела к бокаловидным клеткам кишечника и экзокринной части поджелудочной железы)

При проведении дифференциальной диагностики БК и НЯК появление АНЦА классов IgA и/или IgG с атипичным перинуклеарным типом свечения (пАНЦА/xАНЦА) и аутоантител к бокаловидным клеткам кишечника при отрицательном результате ASCA классов IgA и/или IgG и антител к бокаловидным клеткам кишечника подтверждает наличие НЯК. С другой стороны, сочетание обнаружения ASCA классов IgA и/или IgG и PAB при отсутствии АНЦА классов IgA и/или IgG и антител к бокаловидным клеткам кишечника с высокой специфичностью подтверждает БК, а также служит прогностическим маркером раннего дебюта заболевания, периаанального поражения, осложненного фенотипа и внекишечных проявлений (хронический панкреатит) заболевания.

Тест 01.02.15.502 Содержание альфа-1-антитрипсина в стуле

Количественное определение содержания в кале α 1-антитрипсина используется для оценки кишечной потери белка, диагностики и контроля эффективности лечения протеин-теряющей (экссудативной) энтеропатии. Протеин-теряющая энтеропатия представляет редкую разновидность хронической экссудативной диареи, характеризующейся повышенной потерей плазматических белков через ЖКТ и сопровождающейся нарушениями всасывания, гипопроteinемией и гипоальбуминемией, выраженными необъяснимыми отеками. Увеличение значений содержания α 1-антитрипсина в стуле указывает на повышенную потерю сывороточных белков через стенку кишечника и может свидетельствовать о наличии различных заболеваний и состояний, ассоциированных с экссудативной диареей, включая воспалительные и язвенные заболевания, бактериальные, паразитарные и вирусные инфекции кишечника (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *C. difficile*, *G lamblia*), новообразования ЖКТ (аденокарциномы, лимфома, саркома Капоши, НПВС энтеропатия, некротизирующий энтероколит, язвенный илеит, реакция «трансплантат против хозяина»), заболевания, не сопровождающиеся язвообразованием (гипертрофическая гастропатия, эозинофильный гастроэнтерит, амилоидоз, энтеропатия, индуцированная пищевым белком, целиакия, аутоиммунная энтеропатия (см. **тест 01.02.15.1040**), синдром избыточного бактериального роста, васкулиты, системная красная волчанка, болезнь Шенлейна–Геноха), а также аномалии лимфатической системы (первичная/вторичная кишечная лимфангиэктазия, саркоидоз, лимфома, стойкая сердечная недостаточность, констриктивный перикардит, синдромы Шерешевского–Тернера, Нунан, Хеннекама, Клиппель–Треноне, нейрофиброматоз I типа, состояние после операции Фонтена). Концентрация α 1-антитрипсина в стуле напрямую зависит от активности заболевания и клинического ответа на лечение.

3.4. Аллергическая диарея

Аллергическая диарея служит одним из клинических проявлений эозинофильных воспалительных заболеваний ЖКТ, в первую очередь, обусловленных пищевой аллергией – патологической реакцией, вызванной приемом пищевого продукта, в основе которой лежат специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgEопосредованные реакции) или реакции смешанного типа. В подавляющем большинстве случаев аллергия при пищевой аллергии являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Способность пищевого белка выступать в роли аллергена у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе «эпитопов» — структур, способных вызывать активацию Th2 и выработку IgE-антител. Нарушение барьерной функции ЖКТ приводит к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток

с белковыми антигенами и последующей сенсибилизации. Аллергическая диарея характерна для таких эозинофильных воспалительных заболеваний ЖКТ как эозинофильный гастроэнтерит, энтеропатия, индуцированная белками коровьего молока, аллергическая энтеропатия, аллергический (энтеро)колит, колит при естественном вскармливании, проктоколит, эозинофильный проктит. При аллергической диарее важны лабораторные методы, позволяющие установить причины пищевой аллергии (панели специфического IgE к пищевым аллергенам), а также фекальные биомаркеры, определяющие тяжесть эозинофильно-нейтрофильного воспаления, такие как фекальный кальпротектин (**тест 01.02.15.550**) и эозинофильный нейротоксин.

Тест 01.02.15.1050 Эозинофильный нейротоксин (EDN) в стуле

Выявление EDN в стуле представляет собой тест количественного определения эозинофильного катионного гликопротеина (*эозинофильный протеин X, EDN, EPX, RNASE2*) в кале, который входит в состав вторичных эозинофильных гранул, обладает цитотоксическим и нейротоксическим действиями, а также противовирусной и противопаразитарной активностью. EDN секретируется в основных местах скопления эозинофилов, включая кожу, легкие, мочеполовую систему, а также ЖКТ. Увеличение содержания фекального EDN может служить маркером текущего клинического или субклинического хронического воспаления и повышения проницаемости кишечника, а также для определения элиминационной диеты при пищевой непереносимости. Выявление повышенных значений фекального EDN свидетельствует о наличии эозинофильной инфильтрации в стенке кишечника, что отмечается в 86% случаев у пациентов с эозинофильным энтероколитом/проктоколитом при не-IgE-опосредованной аллергической реакции к белкам коровьего молока, а также при других энтероколитах и энтеропатиях, индуцированных пищевыми протеинами (куриное яйцо, глютен, банан, репе соя, рис). Увеличение содержания EDN в кале отмечается у 25% пациентов с ВЗК, причем данный маркер преобладает у пациентов с активной формой БК и ЯК, а также может обнаруживаться у пациентов с паразитарными инвазиями, активной целиакией и СРК. Кроме того, EDN служит неблагоприятным прогностическим фактором наличия коллагенозного колита у пациентов, что требует проведения фиброколоноскопии. Определение EDN совместно с фекальным кальпротектином (**тест 01.02.15.550**) позволяет проводить диф. диагностику заболеваний, обусловленных эозинофильной инфильтрацией в стенке кишечника.

Тест 01.02.15.1280 Определение зонулина в стуле

Зонулин является паракринным гормоном ЖКТ, участвующим в повышении проницаемости эпителиального слоя тонкого кишечника за счет обратимого нарушения функций межклеточных плотных контактов энтероцитов. Увеличение уровня зонулина способствует нарушению функций кишечного барьера, что приводит к парацеллюлярному транспорту макромолекул и токсинов через стенку кишечника (синдром «протекающего кишечника»), инициирует локальное и/или системное воспаление, что, в свою очередь, может приводить к развитию аутоиммунных, воспалительных, метаболических, нейродегенеративных и опухолевых заболеваний. Основными индукторами повышения зонулина служат пептиды глютена и липополисахарид бактерий, поэтому высокие концентрации зонулина отмечаются при нецелиакиейной непереносимости глютена. Также повышению концентрации может способствовать чрезмерное и/или регулярное употребление алкоголя, кукурузного сиропа с высоким содержанием фруктозы и FODMAP, курение, контакт токсичными веществами (полихлорбифенилами, ртутью, алюминием, пластиком), прием лекарственных препаратов (ингибиторы протонного насоса, НПВС, ингибиторы циклооксигеназы 2), а также психоэмоциональный стресс. Увеличение содержания зонулина в кале свидетельствует о повреждении ворсинчатой поверхности слизистой оболочки кишечника и нарушении межклеточных контактов энтероцитов, что значительно повышает вероятность наличия повышенной проницаемости кишечника и ассоциированных с ней иммуноопосредованных заболеваний, включая аутоиммунные заболевания (целиакия, ВЗК, аутоиммунная энтеропатия, сахарный диабет 1 типа), метаболические расстройства (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа), поражения легких (синдром острого повреждения легких, бронхиальная астма), инфекционные заболевания (сепсис, ВИЧ), заболевания кишечника (эозинофильный энтероколит, СРК, некротизирующий энтероколит).

Тест 01.02.15.1270 Иммуноблот IgE при пищевой аллергии (10 аллергенов):

Тест 01.02.15.1275 Расширенный иммуноблот IgE при пищевой аллергии (27 аллергенов)

Вероятной причиной развития пищевых аллергий к основным 6 продуктам является частое использование высушенных и модифицированных белков в пищевой промышленности. Метод иммуноблота позволяет проводить быстрое раздельное тестирование аллерген-специфических IgE-антител к яичному белку, коровьему молоку, пшеничной муке, арахису, соевым бобам, смеси морепродуктов, ореховой, пищевой и мясной смесям (**тест 01.02.15.1270**). Расширенный тест включает выявление специфического IgE к яичному белку и желтку, коровьему молоку, альфа-лактальбумину, бета-лактоглобулину, казеину, бичему сывороточному альбумину, пшеничной муке, рису, соевым бобам,

арахису, фундуку, моркови, картофелю, яблоку, треске, а также к ингаляционным (timoфеевка луговая, рожь посевная, береза, полынь), клещевым (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), животным (кошка, собака, лошадь) и плесневым аллергенам (*Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*), что позволяет установить причину пищевой аллергии, прогнозировать риск развития тяжелых реакций заболевания, получить подробный профиль сенсibilизации к определенным аллергенам, а также обосновать показания к элиминационной диете и иммунотерапии.

3.5. Жировая диарея и мальабсорбция желчных кислот

Жировая диарея может быть обусловлена прекращением выделения или уменьшением секреции желчи в ДПК (закупорка желчного протока, воспаление желчного пузыря, заболевания печени, связанные с нарушением процесса секреции желчи), уменьшением или полным прекращением секреции ферментов поджелудочной железы (ПЖ), а также снижением метаболической активности слизистой оболочки кишечника, где локализованы ферменты ресинтеза липидов. Самой распространенной причиной жировой диареи является внешнесекреторная недостаточность ПЖ, при которой активность ферментов ПЖ, секретируемых в просвет ДПК в ответ на прием пищи, является недостаточной для поддержания нормальных процессов пищеварения. Экзокринная недостаточность ПЖ может развиваться как первично, вследствие различных заболеваний ПЖ (хронический панкреатит, рак ПЖ, муковисцидоз), так и вторично, вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции или нарушения условий для действия пищеварительных ферментов (синдром короткой тонкой кишки, постгастрорезекционный синдром, СД, целиакия, СРК, ВЗК, аутоиммунная энтеропатия). Все это приводит к нарушению переваривания и всасывания жиров и развитию стеатореи. К наиболее информативным непрямым лабораторным методам оценки секреторной функции ПЖ относят определение содержания жира в кале методом стеатокрита, панкреатической эластазы и активности химотрипсина в стуле. Дополнительным методом диагностики жировой диареи при экзокринной недостаточности ПЖ служит определение остаточной осмолярности стула (**тест 01.02.15.489**), которая за счет накопления в кишечнике осмотически активных молекул и жира, будет иметь осмотический характер.

Вариантом хронической жировой диареи служит мальабсорбция желчных кислот (ЖК), также называемая холагенной диареей (**тест 01.02.15.1265**). Желчные кислоты, входящие в состав желчи, представляют собой конечные продукты обмена холестерина, играют важную роль в процессах переваривания и всасывания жиров, жирорастворимых витаминов в тонкой кишке, стимуляции двигательной активности кишечника, а также способствуют функционированию нормальной кишечной микрофлоры. Большая часть желчных кислот (90-95%) всасывается в дистальных отделах тонкой кишки в кровь и через систему воротной вены вновь доставляется в печень и повторно выделяется с желчью. При нарушении всасывания ЖК, их избыточное количество попадает в толстую кишку и теряется с калом (>10%). В ответ на попадание большого количества ЖК в нижние отделы толстого кишечника, компенсаторные сдвиги приводят к повышению секреции жидкости, солей и жиров в полость кишки с развитием холагенной диареи секреторного типа.

Тест 01.02.15.1075 Стеатокрит (свободный жир) в стуле

Кислотный стеатокрит в стуле представляет собой гравиметрический метод оценки процентного содержания жира в отдельном образце кала. Кислотный стеатокрит является более чувствительным и специфичным скрининговым тестом на стеаторею по сравнению с микроскопическим исследованием стула, а также сопоставим с результатами определения содержания жира в 3-дневном стуле. Значения кислотного стеатокрита более 10% при достаточном поступлении жиров с пищей (70-100 г/день) свидетельствуют о наличии стеатореи, которая может быть обусловлена экзокринной недостаточностью ПЖ (хр. панкреатит, муковисцидоз, карцинома ПЖ, сахарный диабет 1 типа, холелитиаз, аутоиммунный панкреатит, синдромы Швахмана-Даймонда и Золлингера-Эллисона), нарушениями всасывания жиров при повреждении слизистой тонкого кишечника (целиакия, ВЗК, синдром короткой тонкой кишки, аутоиммунная энтеропатия).

Тест 01.02.15.1265 Исследование желчных кислот в стуле

Большая часть желчных кислот (90-95%) всасывается преимущественно в дистальных отделах тонкой кишки в кровь и через систему воротной вены вновь доставляется в печень, что составляет гепатозентральную циркуляцию желчных кислот. При нарушении их рециркуляции избыточное количество желчи попадает в толстую кишку и теряется с калом (>10%). В ответ на попадание большого количества желчных солей в нижние отделы толстого кишечника развивается так называемая «холагенная» диарея, имеющая секреторный характер. Повышенное содержание желчных кислот (холевой, хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и урсодезоксихолевой) в стуле свидетельствует о нарушении их всасывания в кишечнике, что может отмечаться при состояниях после резекции подвздошной кишки, холецистэктомии или ваготомии, БК с вовлечением терминального отдела подвздошной кишки, недостаточности сфинктера Одди, радиационном энтерите, целиакии, хроническом

панкреатите, СИБР, *Cl. difficile*-ассоциированной болезни, повышенном синтезе ЖК в печени при неалкогольной жировой болезни печени и приеме метформина и препаратов УДХК, а также генетическими дефектами рецепторов и транспортных переносчиков желчных кислот (SLC10A2, FGF-R4, GPBAR1). Нарушение всасывания ЖК с развитием хологенной диареи встречается примерно у 1/3 пациентов с СРК, 50% – функциональной диареей и 35% – микроскопическим колитом. При этом дополнительным маркером хологенной диареи служит определение остаточной осмолярности стула (**тест 01.02.15.489**) для подтверждения секреторного типа диареи. При проведении дифференциальной диагностики нарушений энтерогапатической циркуляции ЖК рекомендовано сочетанное определение ЖК в стуле и в сыворотке крови (**тест 01.02.15.1130**).

Тест 01.02.15.1060 Панкреатическая эластаза в стуле

Панкреатическая эластаза-1 в стуле представляет собой протеолитический фермент, синтезируемый исключительно ацинарными клетками ПЖ, экскретируемый в просвет ДПК вместе с другими ферментами и выделяемый с калом в неизменном виде. Определение содержания панкреатической эластазы-1 рекомендовано для оценки внешнесекреторной функции ПЖ и диагностики экзокринной панкреатической недостаточности. Низкие значения концентрации панкреатической эластазы-1 в стуле (<100 мкг/г) свидетельствуют о тяжелой или средней степени экзокринной недостаточности ПЖ в 95% и 75% случаев соответственно. Результаты определения панкреатической эластазы-1 не зависят от приема панкреатических ферментов и ингибиторов протеолиза.

Тест 01.02.15.1055 Активность химотрипсина в стуле

Активность химотрипсина в стуле представляет собой тест количественного определения активности протеолитического фермента ПЖ химотрипсина в кале. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности ПЖ, по изменению уровня активности химотрипсина в стуле можно судить о нарушениях секреции ферментов при внешнесекреторной недостаточности ПЖ, а также оценивать эффективность заместительной ферментной терапии. Результаты теста коррелируют с результатами тестов прямой оценки секреции ПЖ после гуморальной стимуляции холецистокинином-секретином. Снижение активности химотрипсина в кале <3 Ед/г в 80-90% случаев свидетельствует о значительном снижении экзокринной функции ПЖ, которая может быть обусловлена острым или хроническим панкреатитом, муковисцидозом, карциномой ПЖ, СД 2 типа, аутоиммунным панкреатитом, а также хирургическими вмешательствами (панкреа-, гастр- и панкреатодуоденэктомия). Кроме того, снижение активности химотрипсина в кале может быть получено при протеин-теряющей энтеропатии, механической желтухе, циррозе печени, гепатите, целиакии, БК, а также при кахексии, нервной анорексии и диете с низким содержанием белка.

4 Лабораторное обследование при отдельных неинфекционных заболеваниях ЖКТ

4.1 Аутоиммунный атрофический гастрит

Аутоиммунный атрофический гастрит представляет собой хроническое воспаление слизистой оболочки тела желудка с аутоиммунным механизмом развития, приводящее к атрофии главных и париетальных клеток с недостаточностью внутреннего фактора Кастла, пернициозной (В12-дефицитной) анемии и другим проявлениями дефицита витамина В12, обусловленных аутоиммунным гастритом, включая полиневрит, фуникулярный миелоз, атаксию, истощение мышц и снижение рефлексов. Аутоиммунный гастрит в 30% случаев сопутствует аутоиммунным процессам в щитовидной железе, отмечается при других аутоиммунных эндокринопатиях, но часто может встречаться самостоятельно. Важной особенностью эпидемиологии этого заболевания является его высокая частота у лиц пожилого возраста, по разным оценкам достигающая до 2% популяции старше 65 лет. Аутоиммунный гастрит проявляется атрофией фундальных отделов желудка в отличие от поражения антрального гастрита при хеликобактерной инфекции. Из-за выраженного снижения функциональной активности желудка, при аутоиммунном атрофическом гастрите появляются синдромы диспепсии, хронической диареи, СИБР, анемии и дистрофии. Серологическая диагностика аутоиммунного атрофического гастрита и пернициозной анемии основана на сочетанном выявлении аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла (**тест 01.02.15.610**). Для исключения инфекции *H. pylori*, которая может выступать триггером развития аутоиммунного атрофического гастрита («микст-гастрит» отмечается в 25% случаев), рекомендовано сочетанное определение антител к париетальным клеткам желудка и антител к *H. pylori* класса IgG (**тест 01.02.15.295**), а также антигена *H. pylori* в стуле (**тест 01.02.15.1065**).

Тест 01.02.15.050 Антитела к париетальным клеткам желудка (АПКЖ)

Определение антител к париетальным (обкладочным) клеткам желудка (АПКЖ), направленных против альфа-субъединицы Н+/К+-АТФазы (протонной помпы), представляет собой основной серологический тест для диагностики аутоиммунного атрофического гастрита. АПКЖ встречаются у 85-90% пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом и 95% пациентов с В12-дефицитной анемией. В некоторых

случаев АПКЖ обнаруживаются и при других сочетанных с аутоиммунным гастритом аутоиммунных заболеваниях, включая пациентов с аутоиммунным тиреодитом (20%), болезнью Аддисона и сахарным диабетом 1 типа (30%), целиакией (4%) и витилиго (15%). АПКЖ присутствуют у 0,5% здоровых лиц, что может быть обусловлено субклиническим течением атрофического гастрита, причем частота выявления антител значительно увеличивается с возрастом. АПКЖ могут появляться еще за 5 лет до развития атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Для окончательной верификации диагноза аутоиммунного гастрита рекомендовано проведение ФГДС с биопсией слизистой желудка, для диагностики пернициозной анемии – определение сывороточных концентраций витамина В12 и антител к фактору Кастла (**тест 01.02.15.546**), которые нарушают захват и всасывание витамина В12 в тонком кишечнике. Атрофия слизистой снижает кислотность желудочного сока и нарушает всасывание железа, поэтому у пациентов с атрофическим гастритом развивается его дефицит (см. **тест 01.02.15.940**)

Тест 01.02.15.546 Определение антител к фактору Кастла - внутреннему фактору (АВФ)

Определение антител к внутреннему фактору (фактор Кастла) представляет собой тест выявления количественного содержания в сыворотке крови антител к внутреннему фактору – ферменту, продуцируемому обкладочными (париетальными) клетками фундальных желез слизистой оболочки дна и тела желудка и обеспечивающему всасывание витамина В12 в тонком кишечнике. Аутоантитела к внутреннему фактору способны вызывать нарушение его функции как за счет блокады связывания с витамином В12, так и препятствуя прикреплению комплекса «витамином В12 и внутренний фактор» к рецепторам клеток подвздошной кишки. Уменьшение или прекращение синтеза фактора Кастла и/или нарушение всасывания комплекса «витамином В12 и внутренний фактор» приводит к дефициту витамина В12, развитию прогрессирующей В12-дефицитной (пернициозной, мегалобластной) анемии и неврологической симптоматики (фуникулярный миелоз). Выявление антител к внутреннему фактору Кастла отмечается у 50-60% пациентов с В12-дефицитной анемией и дефицитом витамина В12 и 70-80% – аутоиммунным атрофическим гастритом, а также идиопатической атрофией слизистой оболочки желудка у людей пожилого и старческого возраста. Антитела к внутреннему фактору могут быть маркером синдрома полиэндокринопатии и встречаются у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреодитом, диффузным токсическим зобом, а также болезнью Аддисона. Появление аутоантител к внутреннему фактору не зависит от продолжительности аутоиммунного атрофического гастрита, тяжести заболевания и титра антител к париетальным клеткам желудка.

4.2 Лабораторные тесты для диагностики целиакии

Целиакия – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, обусловленная стойкой непереносимостью глютена и характеризующаяся специфическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, появлением аутоантител и широким спектром глютен-опосредованных клинических проявлений. Причиной ее развития является иммунная реакция на глиадиновые (проламиновые) белки злаковых, которые составляют основной компонент клейковины (т.е. белка зерна), который плохо переваривается ферментами ЖКТ человека, но при этом широко используются в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки.

В основе индукции аутоиммунных процессов лежит ферментативная модификация (дезаминирование) тканевой трансглутаминазой пептидной цепочки альфа-глиадина с формированием неоантигена. Если в норме тканевая трансглутаминаза дезаминирует также ряд белков соединительной ткани в составе эндомизиальных и ретикулиновых волокон, то при целиакии иммунный ответ на экзогенный антиген ведет к появлению антител к дезаминированным пептидам глиадина, а также аутоантител, направленных на аутоантигены эндомиэля, ретикулина и белковых структур соединительной ткани богатых трансглутаминазой. Максимальная активность воспаления при целиакии отмечается в слизистой тонкого кишечника, что приводит к клеточной инфильтрации, гиперплазии крипт и снижению высоты ворсинок с постепенной их атрофией. При этом глютеносодержащие пептиды проникают через эпителиальный барьер в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки, вызывая повышенную проницаемость эпителиального слоя за счет активации парацеллюлярного транспорта (**тест 01.02.15.1280**). Нарушение переваривания приводит к изменению микрофлоры кишечника с нарушением метаболизма жирных кислот, холестерина, ЖК, синтеза витаминов К и группы В. Классическая целиакия протекает с выраженными гастроинтестинальными проявлениями в виде персистирующей диареи, полифекалии, приводящих к нарушению физического и психического развития, признакам белково-энергетической недостаточности и полидефицитных состояний (синдром мальабсорбции). Атипичное течение проявляется преобладанием внекишечных проявлений со слабовыраженными гастроинтестинальными симптомами или без них и нередко сопровождается заболеваниями крови (стойкой железодефицитной анемией, геморрагическим синдромом, тромбозом),

заболеваниями эндокринной, гепатобилиарной, костно-мышечной систем, аллергическими заболеваниями, нарушениями репродуктивной функции. Рефрактерное течение характеризуется выраженной гастроинтестинальной симптоматикой, отсутствием эффекта безглютеновой диеты и положительным ответом на глюкокортикоидную терапию. Латентная или бессимптомная форма протекает субклинически или малосимптомно, единственными критериями, подтверждающими заболевание, являются характерные морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки и превышающие референтные значения показатели специфических антител целиакии при наличии HLA-DQ2 или HLA-DQ8. Лабораторный диагноз целиакии основан на европейских рекомендациях ESPGHAN 2019 и подразумевает выявление сочетания серологических и генетических маркеров целиакии (**тесты 01.02.15.221, 01.02.15.211 и 01.02.15.431**).

Тест 01.02.15.195. Антитела к эндомиозию класса IgA (АЭА)

Эндомиозий представляет собой соединительную ткань, окружающую мышечные клетки, которая содержит в себе нервы и сосуды, осуществляющие трофику мышцы. Основными белками эндомиозия являются коллаген и эластин. В процессе их синтеза они подвергаются ферментативной модификации с помощью фермента тканевой трансглутаминазы. Роль этого фермента в соединительной ткани состоит в дезаминировании ряда аминокислот с образованием стойких к протеолизу межбелковых взаимодействий, которые поддерживают структуры соединительной ткани. Именно тканевая трансглутаминаза (TG2) является основным антигеном антител к эндомиозию при целиакии. Повышенная активность тканевой трансглутаминазы в стенке кишечника приводит к дезамидированию молекул альфа-глиадина, в результате чего образуются устойчивые к протеолизу фрагменты белка – дезамидированные пептиды глиадина (ДПГ). Тканевая трансаминаза и фрагменты глиадина (ДПГ) становятся иммуногенными, вызывают антительный иммунный ответ, который используется для диагностики целиакии. В ранней диагностике целиакии антитела к эндомиозию класса IgA обладают чувствительностью около 95% и специфичностью, превышающей 98%. Титры всех аутоантител при целиакии выше до назначения безглютеновой диеты, и, обычно, падают ниже предела детекции метода при элиминации глютена.

Тест 01.02.15.191/186 Антитела к человеческой тканевой трансглутаминазе 2 (ТТГ2) IgA/IgG

Основной функцией транглутаминазы является образование поперечных сшивок белков соединительной ткани, что делает их механически прочными и устойчивыми к протеолизу. Существует 8 изоформ этого фермента в различных тканях, но только 2 изоформа (TG2), которая экспрессируется в кишечнике, является мишенью антител при целиакии. Повышенная активность тканевой трансглутаминазы в стенке кишечника приводит к дезаминированию молекул альфа-глиадина, в результате чего образуются устойчивые к протеолизу дезамидированные фрагменты белка – дезамидированные пептиды глиадина (ДПГ). Эти фрагменты (ДПГ) имеют высокое сродство к HLA-DQ8/DQ2 аллелям белков основного комплекса гистосовместимости, носительство которых предрасполагает к развитию целиакии. В результате сенсибилизации тканевая трансаминаза и фрагменты глиадина становятся иммуногенными и вызывают антительный и клеточный иммунный ответ. Наилучшим для ранней диагностики (скрининга) заболевания при неясной клинической картине является выявление антител к второй изоформе человеческой тканевой трансглутаминазы класса IgA (TG2). В тестах второго поколения для определения антител к ТТГ2 используется рекомбинантная человеческая трансглутаминаза 2 типа, в отличие от малочувствительных тестов «первого поколения», основанных на экстрактах тканей лабораторных животных. Выявление аутоантител целесообразно сочетать с исследованием концентрации иммуноглобулина А (IgA) в сыворотке крови, в качестве альтернативы которому может использоваться сочетанное тестирование с определением антител к ДПГ IgG (**mecm 01.02.15.211**). Антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgG (**mecm 01.02.15.186/191**) тест целесообразно использовать в качестве вспомогательного теста для диагностики целиакии, особенно у тех пациентов у которых снижен синтез иммуноглобулина IgA. При назначении диеты титры аутоантител снижаются.

Тест 01.02.15.176/181 Антитела к дезамидированным пептидам α-глиадина (ААГ) IgG / IgA

Глиадин представляет собой фракцию глютена, который является компонентом глютенопектина (белковой части) злаковых. Глютен (клейковина) обеспечивает эластичность мучного теста и благодаря этому свойству широко используется для приготовления не только хлебобулочных изделий, но и многих других пищевых продуктов. Одной из причин развития целиакии является незрелость плотных контактов между клетками слизистой тонкого кишечника у детей, поскольку она приводит к проникновению в подслизистую фрагментов альфа-глиадина (см. **mecm 01.02.15.1280**). Повышенная активность одного из ферментов соединительной ткани (интестинальной тканевой трансглутаминазы) в стенке кишечника приводит к дезаминированию молекул альфа-глиадина, в результате чего образуются устойчивые к протеолизу фрагменты глиадина. Эти линейные антигены хорошо охарактеризованы и получили название – дезамидированные пептиды глиадина (ДПГ).

Поскольку клинико-лабораторные параметры выявления антител к дезамидированному глиадину уступают выявлению антител к трансглутаминазе и эндомизию, антитела к дезамидированному глиадину рекомендуется использовать в качестве дополнительных лабораторных тестов для диагностики целиакии в младшем возрасте. Выявление антител к дезамидированному глиадину целесообразно у детей младше 2 лет, поскольку антитела к глиадину появляются первыми после введения прикормов, содержащих глиадин.

Тест 01.02.15.200 Антитела к ретикулину

Антитела к ретикулину направлены против белков соединительной ткани в составе ретикулиновых волокон, объединяющих паренхиматозные структуры печени и почки. Описано несколько разновидностей антител к ретикулиновым волокнам, получившим название R1, R2, R3 и R4. Основным антигеном антител против R1 волокон в составе стенки тонкой кишки и печени является TG2. В то же время, часть антител к ретикулину реагирует с другими компонентами волокон, прежде всего актино, который выступает в качестве минорной мишени антител, характерных при целиакии. Другими антигенами антиретикулиновых антител являются белки соединительной ткани: десмин и кальретикулин. Антитела к ретикулину являются вспомогательным, а не основным маркером целиакии. Антитела к ретикулину класса IgG диагностически менее значимы для целиакии по сравнению с антителами к ретикулину класса IgA и могут встречаться при ряде воспалительных состояний.

Тест 01.02.15.211 Скрининг целиакии (ДПГ IgG и TG2 IgA),

Тест 01.02.15.215 Подтверждение целиакии (АЭА IgA и АТ к TG2 IgG и IgA),

Тест 01.02.15.221 Развернутая серология целиакии (АГА, АЭА, АТПГ и антитела к ретикулину)

Учитывая разнообразие серологических показателей и клинико-диагностическую ценность каждого из них, тесты сгруппированы в удобные наборы комплексов тестов.

Тест 01.02.15.431 Генотипирование HLA DQ2/DQ8 при целиакии

Целиакия возникает исключительно у лиц, несущих аллели HLA DQ2/DQ8, прежде всего DQ2.2, что позволяет использовать генотипирование HLA для выявления лиц с высоким генетическим риском целиакии. Характерные для целиакии гены относят к распространенному европейскому генотипу A1-B8-DR3, который имеется у 30% населения северной Европы (около 25% — СРБ), поэтому присутствие в геноме молекул DQ2/DQ8 обязательно, но недостаточно для развития целиакии у человека. Генотипирование предлагается для исключения диагноза целиакии в неясных случаях, в том числе при длительном соблюдении безглютеновой диеты.

4.3 Аутоиммунная энтеропатия и протеин-теряющая диарея

Аутоиммунная энтеропатия относится к редким заболеваниям преимущественно новорожденных и детей раннего возраста. Для этого заболевания характерны хроническая белок-теряющая энтеропатия и тяжелый синдром нарушенного всасывания в кишечнике, обусловленная атрофией ворсин и массивной мононуклеарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Главным диагностический признаком являются циркулирующие аутоантитела преимущественно класса IgG к кишечному эпителию, направленные против компонентов щеточной каймы энтероцитов нормальной слизистой кишечника (**тест 01.02.15.1040**). Определение содержания альфа1-антитрипсина в стуле (см. **тест 01.02.15.502**) при аутоиммунной энтеропатии позволяет оценить кишечную потерю белка, а также контролировать эффективность лечения протеин-теряющей диареи. Для проведения диф.диагностики диарейного синдрома при аутоиммунной энтеропатии может быть рекомендовано определение остаточной осмолярности стула (**тест 01.02.15.489**), фекального кальпротектина (**тест 01.02.15.550**), pH и углеводов в кале (**тест 01.02.15.1045**) (секреторная и осмотическая диарея), токсинов А и В *Cl. difficile* (**тест 01.02.15.685**), гемоглобина и гемоглобин-гаптоглобинового комплекса в кале (**тест 01.02.15.720**), стеатокрита (**тест 01.02.15.1075**), панкреатической эластазы-1 (**тест 01.02.15.1060**), активности химотрипсина в кале (**тест 01.02.15.1055**), антигена *Giardia lamblia* в стуле (**тест 01.02.15.1070**) (стеаторея) и зоофильного нейротоксина в кале (**тест 01.02.15.1050**).

Тест 01.02.15.1040 Антитела к энтероцитам при аутоиммунной энтеропатии

Определение аутоантител к энтероцитам показано при проведении дифференциальной диагностики аутоиммунной энтеропатии и целиакии, а также при сохраняющейся или рецидивирующей атрофии ворсинок тонкого кишечника, рефрактерной к соблюдению безглютеновой диеты. Антиэнтероцитарные аутоантитела обнаруживаются в 87-100% случаев аутоиммунной энтеропатии, а также могут встречаться у пациентов с ВЗК, ВИЧ-инфекцией и аллергическими энтеропатиями. Количество антиэнтероцитарных аутоантител напрямую зависит от выраженности поврежденной слизистой оболочки кишечника и эффективности проводимой терапии. Нормализация уровня антиэнтероцитарных аутоантител (титр <1:10) при проведении адекватной иммуносупрессивной терапии сопоставима с гистологической ремиссией.

4.4 Исследование трофологического статуса и диагностика иммунодефицитов.

Хроническая диарея входит в число частых причин развития вторичной белково-энергетической недостаточности (БЭН) у детей и взрослых. На фоне БЭН развивается изменение синтеза ряда печеночных белков, например альбумина сыворотки, однако его концентрации сравнительно медленно реагируют на развитие этого состояния. Специфические показатели, такие как транстретин сыворотки (*тест 01.02.15.1660*) и ретинол-связывающий белок (*тест 01.02.15.1655*) лучше отражают выраженность БЭН и позволяют оптимизировать ее коррекцию. Одним из симптомов при БЭН является вторичный иммунодефицит, сопровождающийся как снижением числа лимфоцитов (ниже 1500 кл/мкл), а также постепенным снижением показателей гуморального статуса, в т.ч. иммуноглобулинов сыворотки (*тест 01.02.15.1575*) и уровней белков системы комплемента (*тест 01.02.15.715*). Таким образом, диарея и иммунодефициты часто связаны между собой, поэтому хроническая диарея выступает в качестве одного из показаний для обследования в отношении первичных или вторичных иммунодефицитов.

Иммунодефицитные состояния (ИДС) – представляют собой гетерогенную группу врожденных дефектов иммунной системы, которые клинически чаще всего проявляются в виде рецидивирующих гнойных, инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени тяжести, а также злокачественных новообразований. Следует учитывать, что даже на фоне тяжелых форм ПИДС (как правило Т-клеточных или комбинированных) в первый год жизни врожденная неспособность вырабатывать Т- и В- лимфоциты остаётся компенсированной антитело-опосредованным материнским иммунитетом. А симптоматика менее тяжелых форм ПИДС (как правило В-клеточных) обычно менее яркая, что приводит к задержке в постановке правильного диагноза.

Тест 01.02.15.1660. Транстретин (преальбумин) сыворотки

Является транспортным белком массой 50кДа, который переносит тироксин, обладает коротким временем полураспада в плазме крови (до 2 суток) и используется как чувствительный показатель изменений белок синтезирующей функции печени и БЭН в течении последней недели до обследования. Измерения транстретина в крови могут использоваться для оценки трофологической недостаточности и определения показаний к парентеральному питанию.

Тест 01.02.15.1655. Ретинол-связывающий белок (RBP).

Ретинол-связывающий белок синтезируется в печени. Связывает ретинол, обеспечивает его транспорт и предотвращает его распад, защищает мембраны от токсического действия витамина А. Функционирует в комплексе с транстретином. Период полужизни RBP, связанного с транстретином, составляет 12 ч, а у свободного белка этот показатель равен 3,5 ч, что позволяет использовать концентрации RBP для мониторинга эффективности парентерального питания.

Тест 01.02.15.1665. Развернутое исследование трофологического статуса у детей и взрослых (транстретин, RBP и альбумин).

Альбумин синтезируется в печени, его период полураспада составляет 3 недели, он является поздним маркером изменений нутриционного статуса организма. Транстретин и RBP, в свою очередь, являются ранними и более чувствительными маркерами изменения нутриционного статуса. Комбинированная оценка важна для мониторинга реанимационных пациентов и детей с первичной и вторичной БЭН.

Тест 01.02.15.1645 Определение KREC и TREC при первичных иммунодефицитах

Для диагностики ПИДС используется исследование TREC и KREC в лимфоцитах крови. По своей структуре TREC и KREC являются кольцевыми ДНК-структурами и образуются как побочный продукт формирования специфических рецепторов Т- и В-лимфоцитов. Снижение уровня TREC и KREC является косвенным отражением лимфопении и нарушения созревания Т- и/или В-лимфоцитов, сопровождающих целый ряд иммунодефицитных состояний. Т-рецепторное эксцизионное кольцо (T-cell receptor excision circle) формируется в тимусе в наивных Т-лимфоцитах в ходе VJ-рекомбинации TRA и TRD генов соответствующего рецептора. Концентрация TREC отражает общий пул наивных Т-лимфоцитов, недавно мигрировавших из вилочковой железы. Снижение уровня TREC ниже возрастных норм отражает как количественные изменения числа Т-лимфоцитов, так и нарушение процессов их созревания и может наблюдаться при ряде иммунодефицитных состояний таких как: тяжелые комбинированные иммунодефициты, синдром Ди Джорджи, комбинированный иммунодефицит, атаксия-телеангиоэктазия (синдром Луи-Бар), синдром Вискотта-Олдрича, недостаточность DOCK8, гипогидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом, трисомия 18 и 21 хромосомы, синдром Кабуки, CHARGE синдром, синдром Нунана, синдром Якобсена, синдром Ниймеген, синдром Фринса, синдром Шимке, метафазарная хондродисплазия Мак-Кьюсика, синдром CLOVES, синдром ЕЕС, дефект RAC2, синдром Ренпеннинга, TAR-синдром, а также состояния связанные с кольцевыми хромосомами 14, 17, а также микроделециями и микродупликациями хромосом 6p, 17p, 14q. Каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное

кольцо (KREC - kappa-deleting recombination excision circle) образуется сходным образом в костном мозге в ходе рекомбинации IGK локуса легких цепей иммуноглобулинов В-лимфоцитов. Концентрация KREC отражает общий пул наивных недавно мигрировавших из костного мозга В-лимфоцитов. Уровень KREC снижен при нарушении дифференцировки В-клеточного звена иммунной системы и наблюдается при таких жизнеугрожающих состояниях как тяжелые комбинированные иммунодефициты, X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) и XLA-подобных синдромах, и при синдроме Ниймеген.

Тест 01.02.15.1570. Подклассы IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

Алгоритм обследования при подозрении на дефекты гуморального иммунитета включает определение основных классов иммуноглобулинов (**тест 01.02.15.1575**) и оценку сывороточных концентраций подклассов IgG. Иммуноглобулин G (IgG) представляет собой самый распространенный иммуноглобулин в сыворотке крови человека (примерно 80%) и подразделяется на четыре подкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Порядковый номер указывает на количественное содержание в сыворотке: из общего количества IgG примерно 65% составляет IgG1, 25% – IgG2, 6% – IgG3 и 4% – IgG4. Подклассы IgG различаются по структуре тяжелых цепей и функциональным свойствам. Дефицит подклассов IgG является общей чертой ряда синдромов первичного, а также вторичного иммунодефицитов. К первичным иммунодефицитам относят общий вариабельный иммунодефицит (дефицит IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), синдром Вискотта-Олдрича (дефицит IgG и IgG4), атаксия-телеангиоэктазия (уровни IgG2 и IgG4 обычно очень низкие, иногда есть дефицит IgG3). К вторичным иммунодефицитам относятся ВИЧ-инфекция 3 или 4 стадии (уровни IgG2 и IgG4 часто снижаются при повышении уровня IgG1 и IgG3), последствия лучевой и химиотерапии (часто ассоциируются с низким уровнем IgG2 и IgG4).

5. Аутоиммунные заболевания печени и наследственная патология печени

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) включают аутоиммунные гепатиты 1 и 2-го типов, первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит. Аутоиммунный гепатит (АИГ) признается наиболее частым среди АИЗП. В зависимости от спектра аутоантител выделяют АИГ 2-х типов, которые отличаются эпидемиологически, а также их характеризует особый ответ на терапию. АИГ 1 типа отмечается у лиц возраста 15-40 лет, несколько чаще у женщин, нередко сочетается с другой аутоиммунной патологией. АИГ 1 типа протекает с поликлональной активацией В-клеток, которая ведет к гипергаммаглобулинемии за счет увеличения уровня IgG сыворотки (**тест 01.02.15.1585**), выработке антител к гладким мышцам (**тест 01.02.15.040**) и АНФ (**тест 01.02.15.005**), что составляет характерную лабораторную триаду. Аутоиммунный гепатит 2 типа преобладает у детей возрастом до 12 лет и сопровождается антителами к микросомам печени и почек (LKM-1) (**тест 01.02.15.055**) которые выявляются в высоких титрах. На фоне обострения АИГ-1 и АИГ-2 у большинства пациентов можно выявить антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (ASPGR) (**тест 01.02.15.635**). Ряд исследователей выделяют аутоиммунный гепатит 3 типа, характеризующийся антителами к растворимому печеночному антигену (SLA/LP) (**тест 01.02.15.306**) и антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) (**тест 01.02.15.010**), однако большинство случаев клинически неотличимы от АИГ-1 типа, а наличие АНЦА говорит о перекресте с первичным склерозирующим холангитом. Первичный билиарный холангит (цирроз) поражает преимущественно женщин в возрасте 35-50 лет и сопровождается появлением антимитохондриальных антител (АМА) (**тест 01.02.15.045**), причем все пациенты также высокоположительны по АНФ (**тест 01.02.15.005**). Кроме того, ПБХ сопровождается рядом минорных аутоантител (**тест 01.02.15.306**). Первичный склерозирующий холангит чаще встречается у мужчин, нередко сочетается с симптомами ВЗК. У пациентов отмечается увеличение IgM (**тест 01.02.15.1585**), выявляются АНФ (**тест 01.02.15.005**) и АНЦА (**тест 01.02.15.010**), также можно выявить биомаркеры НЯК (**тест 01.02.15.260**).

Дифференциальная диагностика аутоиммунных заболеваний печени требует обследования в отношении наследственной патологии, большая часть которой протекает под клинической маской «криптогенного гепатита». Самой частой (2-5%) формой наследственной патологии является синдром Жильбера (**тест 01.02.15.760**), который, в редких случаях, проявляется желчнокаменной болезнью или гемолитической анемией, а также особенностями фармакологии ряда препаратов. Болезнь Вильсона-Коновалова (**тест 01.02.05.320**) плохо распознается клинически и зачастую диагноз устанавливается только после присоединения неврологической симптоматики. Распространенность патологических аллелей гена HFE (**тест 01.02.15.1020**) в странах северной Европы может достигать 6%, что делает гемохроматоз одной из частых скрытых причин патологии печени. Патогенные формы гена антитрипсина (**тест 01.02.15.1255**) являются причиной антитрипсиновой недостаточности, протекающей в виде тяжелой эмфиземы и гепатита в детском

возрасте, однако гетерозиготное носительство аллелей PiZ и PiS может проявляться гиперферментемией и развитием фиброза. Неалкогольная жировая болезнь печени имеет большую вариацию клинических форм, при этом носительство патологической аллели гена PNPLA3 (**meсm 01.02.15.1180**) характеризует пациентов без выраженного метаболического синдрома, но с быстрым прогрессом фиброза печени. В связи с высокой распространенностью патогенных аллелей генов в популяции, а также фактом взаимного усиления клинической симптоматики при их сочетанном носительстве рекомендуется комбинированное обследование (**meсm 01.02.15.1120**).

Тест 01.02.15.040 Антитела к гладким мышцам (АГМА)

Антитела к гладким мышцам являются основным серологическим маркером аутоиммунного гепатита 1 типа, который преобладает во взрослой популяции. Антитела направлены к F-актину (фибрилярному), который сложно получить в нативной форме. Поэтому единственным надежным методом определения антител является непрямая РИФ. В соответствии с международными рекомендациями IAIGG (1999) выявление АГМА целесообразно дополнять исследованием гипергаммаглобулинемии и сывороточного IgG (**meсm 01.02.15.1585**), а также определением АНФ (**meсm 01.02.15.005**).

Тест 01.02.15.045 Антитела к митохондриям (АМА)

Описано 9 разновидностей аутоантител к антигенам митохондрий. При первичном билиарном циррозе чаще других (95%) случаев отмечаются антитела АМА-M2, направленные к пируват-декарбоксилазному комплексу. Значительно реже отмечаются АМА других видов. АМА M1 имеют перекрестную реакцию с антителами к кардиолипину, а АМА M7 отмечаются при миокардитах. АМА M2 в отличие от других видов антител обычно обнаруживается в высоких титрах. В редких случаях можно выявить сочетание антител к гладким мышцам и АМА на фоне перекрестного (overlap) синдрома между АИГ и ПБХ.

Тест 01.02.15.055 Антитела к микросомам печени-почек (LKM-1)

Антитела к микросомам реагируют с микросомальной фракцией клеток печени и почек. Они отмечаются при аутоиммунном гепатите у детей, и, в единичных случаях, отмечаются у взрослых при вирусном гепатите С.

Тест 01.02.15.635 Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (анти-ASGPR)

Антитела к асиалогликопротеиновому рецептору являются специфическим маркером аутоиммунного гепатита и встречаются при активном аутоиммунном гепатите у 50-60% пациентов, титры антител снижаются при эффективном лечении заболевания.

Тест 01.02.15.060 Скрининг аутоиммунных болезней печени (АГМА, АМА, АНЦА, LKM-1, АНФ)

Сочетание тестов направлено на первичное обследование для исключения основных аутоиммунных заболеваний печени, так как объединяет все наиболее часто встречающиеся антитела. Для данного обследования применяется метод нРИФ на тройном субстрате, в котором используется тканевой комплекс печень-почка-желудок и Нер2 клетки, также дополнено исследование АНЦА с выявлением рАНЦА или хАНЦА, характерных для РСХ.

Тест 01.02.15.306 Иммуноблот аутоантител при заболеваниях печени (АМА M2 (PDC), LKM-1, LC-1, SLA/LP, sp100, PML, gp210)

Этот тест является подтверждающим при обнаружении АМА M2 (PDC) и LKM антител, а также он позволяет выявить антитела к растворимому печеночному антигену SLA, которые встречаются только при аутоиммунном гепатите взрослых (АИГ1) и антитела к цитозольному антигену печени LC-1, которые встречаются при аутоиммунном гепатите детей (АИГ2) совместно с LKM антителами. Остальные антигены (SP-100, PML, gp210) выявляются при ПБЦ и относятся к антинуклеарным антителам, часто сочетаясь с типом свечения «точки в ядре». Для развернутого анализа целесообразно назначать развернутую серологию АИЗП (**meсm 01.02.15.301**)

Тест 01.02.15.760 Генотипирование UGT1A1 при синдроме Жильбера

Гомозиготное увеличение числа ТА-повторов (>6) в промотере гена трансферазы UGT1A1, нарушает синтез белка и является причиной нарушения образования прямого (конъюгированного) билирубина в патогенезе состояния, известного как синдром Жильбера. Генотип (7/7, 7/8, 8/7-ТА повторов) снижает число функционально активных молекул трансферазы на 70-80%, что нарушает механизм конъюгирования в печени и ведет к появлению гастроэнтерологической симптоматики и нарушению метаболизма ряда лекарств. Тест выявляет редкие формы: 8ТА повторов в UGT1A1.

Тест 01.02.05.320 Генотипирование АТР7В при болезни Вильсона-Коновалова

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое различными видами генетических aberrаций в гене АТР7В и характеризующееся острым или хроническим гепатитом, циррозом печени, стеатогепатитом, фульминантным гепатитом, а также различными видами неврологических и психических нарушений. Исследование на 15

основных мутаций в гене ATP7B, характерных для Российской популяции, в большинстве случаев позволяет подтвердить или исключить диагноз БВК. Рекомендуется обследование родственников.

Тест 01.02.15.1020 Генотипирование HFE при гемохроматозе

Наследственный гемохроматоз 1 типа (HГ) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, при котором мутации C282Y, H63D и S65C в гене HFE вызывают нарушение метаболизма железа в организме. Основными проявлениями HГ являются артралгия, хроническая усталость, импотенция у мужчин и аменорея у женщин, потеря волос, а также поражение печени, гиперпигментация кожных покровов, сахарный диабет 2 типа и кардиомиопатия. Обнаружение гомозиготной мутации C282Y, а также компаундной гетерозиготы HFE C282Y/H63D и C282Y/S65C подтверждает диагноз. Клиническая пенетрантность мутаций в гене HFE составляет 50-70%.

Тест 01.02.15.1255 Генотипирование альфа-1-антитрипсина (A1AT)

Недостаточность альфа-1 антитрипсина (HA1AT) представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением концентрации и активности A1AT и в 95% случаев ассоциированное с патологическими аллелями PiZ или PiS в гене SERPINA1. Основными проявлениями HA1AT являются: цитолитический синдром, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, легочная эмфизема и хроническая обструктивная болезнь легких. Гетерозиготное носительство PiZ или PiS вызывает отложения A1AT в гепатоцитах и ведет к гиперферментемии, гепатиту и фиброзу печени, особенно у детей. Рекомендуется обследование родственников.

Тест 01.02.15.1180 Генотипирование PNPLA3 при неалкогольном стеатогепатите

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой мультифакторное заболевание, которое характеризуется жировой печенью и гепатитом. В зависимости от тяжести, заболевание может осложняться развитием стеатогепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Обычно заболевание развивается медленно и течёт доброкачественно, однако носители аллели I148M гена PNPLA3 имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития гепатита, фиброза и цирроза печени. Генетическое исследование предсказывает риск перехода стеатогепатоза в стеатогепатит.

Тест 01.02.15.1120 Наследственная патология печени (ATP7B, HFE, A1AT, PNPLA3)

Тест предназначен для одновременного генотипирования БВК, HA1AT, HГ и НАЖБП, которые являются наиболее частыми наследственными причинами поражения печени, а при ранней постановке диагноза поддаются эффективной терапии. Рекомендуется использовать данный комплекс тестов у пациентов с цитолитическим синдромом, гепатитом неясной этиологии (криптогенным) и циррозом, а также у пациентов с жировой печенью и высоким риском НАЖБП.

Тест 01.02.15.1130 Желчные кислоты в крови

Желчные кислоты (ЖК) – основной экзокринный продукт печеночного синтеза. Концентрация максимальна в желчи (х1000 от концентрации в сыворотке), однако затем ЖК почти полностью всасываются из кишечника и поступают в портальный кровоток, где их концентрация в 10-100 раз больше, по сравнению с системным кровотоком. Нарушение энтерогепатической циркуляции ЖК сопровождается значительным ростом концентраций ЖК в крови. Наиболее выраженное увеличение (х10-100) отмечается при внепеченочном (ЖКБ) и внутрпеченочном холестазах, постпрандиальное увеличение выявляется при порто-системном шунте. Концентрация ЖК прямо отражает способность гепатоцитов очищать портальную кровь, ЖК являются чувствительным тестом для выявления патологии печени, в том числе вирусных и невирусных гепатитов, желтухе новорожденных, билиарной атрезии, муковисцидозе, синдроме Рейе и отравлениях, болезни ВК и гемохроматозе, циррозе и раке печени, а также острым панкреатите. Тест также используется для мониторинга эффективности лечения препаратами желчных кислот (урсофальк) и лечения вируса гепатита С.

Тест 01.02.05.325 Генодиагностика резистентности к ПППД терапии инфекции РНК-вируса гепатита С (HCV) (NS3, NS5A, NS5B)

Хронический вирусный гепатит С (ВГС) – одно из самых распространённых заболеваний печени во всем мире и основная причина формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Заболевание вызывается вирусом гепатита С, передающимся парентеральным путем. В настоящее время для лечения ВГС применяются эффективные препараты прямого противовирусного действия (ПППД). Однако эффективность подобной терапии не является абсолютной, поскольку в 5-10% случаев отмечается рецидив вирусного гепатита, что обусловлено высокой мутационной изменчивостью вируса. Исследование регионов NS3, NS5A, NS5B РНК вируса, позволяет до начала лечения определить спектр лекарственных средств, которые смогут эффективно воздействовать на форму вируса, которым заражен пациент. Также полезным исследование оказывается в случае, когда больной уже получил курс лечения, но не смог добиться устойчивого вирусологического ответа. Для назначения теста необходимо предварительно определить генотип вируса.

6. Диагностика аутоиммунного и наследственного хронического панкреатита

Аутоиммунный панкреатит составляет 10-30% всех случаев хронического панкреатита и часто сочетается с синдромом Шегрена. Его лабораторными маркерами является гипергаммаглобулинемия (тест 01.02.15.1585), появление РФ и АНФ (тест 01.02.15.020) и увеличение концентрации подкласса IgG4 (тест 01.02.15.540). Наследственный панкреатит – генетическое заболевание, проявляющееся повторяющимися эпизодами острого панкреатита с тенденцией к последующей хронизации процесса, ассоциированное с повышенным риском развития рака поджелудочной железы, генодиагностика основана на исследовании гена CFTR (тест 01.02.15.1600), а также генов PRSS1 и SPINK1 (тест 01.02.15.1455). Обследование для выявления хронического панкреатита целесообразно дополнять тестами для выявления недостаточности поджелудочной железы (тесты 01.02.15.1060/1055/1075) и исследованием амилазы крови.

Тест 01.02.15.540 Определение содержания подкласса IgG4

Увеличение содержания подкласса IgG4 отмечается при ряде других состояний, которые получили обобщенное название «гипер-IgG4» синдром. Основными формами IgG4-ассоциированных заболеваний являются: аутоиммунный панкреатит, ретроперитонеальный фиброз и синдром Микулитца. Кроме того, IgG4, наряду с IgE, играет значительную роль в патогенезе atopических процессов (бронхиальная астма, atopическая экзема, буллезный дерматит). Избыточная продукция молекул подкласса иммуноглобулина IgG4 возникает при ряде заболеваний, обусловленных инфильтрацией органов плазматическими клетками, секретирующими IgG4. Следствием тканевого воспаления является выраженный фиброз и рубцевание пораженной ткани. Большинство IgG4-ассоциированных заболеваний протекает с гипергаммаглобулинемией и увеличением синтеза общего IgG. Для определения уровня повышения IgG4 используется расчет коэффициента IgG4/общий IgG сыворотки.

Тест 01.02.15.1340. Антитела к SSA-антигену (болезнь/синдром Шегрена)

Антитела к Ro60/SS-A относятся к антиядерным антителам, специфичным для болезни/синдрома Шегрена. Наличие анти-SSA/Ro AT входит в диагностические критерии болезни Шегрена ACR/EULAR 2016. При болезни Шегрена возможно также развитие хронических заболеваний гепатобилиарной системы и панкреатита (ткань экзокринной части поджелудочной железы имеет сходство со слюнными железами) у 15-20% пациентов в течении болезни.

Тест 01.02.15.1600. Генодиагностика муковисцидоза и CFTR-ассоциированных заболеваний

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - системное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) и характеризующееся поражением желез внешней секреции, а также тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания. К CFTR-ассоциированным заболеваниям относятся панкреатит, аплазия семявыносящих путей, бронхоэктазы, синдром псевдо-Барттера. В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз. Клиническая симптоматика кишечной формы обусловлена секреторной недостаточностью поджелудочной железы. Нарушение ферментативной активности желудочно-кишечного тракта особенно ярко выражено после перевода ребёнка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков, жиров и, в меньшей степени, углеводов. Заболевание сопровождается осмотической диареей.

Тест 01.02.15.1455. Диагностика наследственной формы панкреатита (PRSS1, SPINK1).

При наследственном панкреатите эпизоды острого воспаления поджелудочной железы дебютируют в раннем возрасте (первые 20 лет жизни) и повторяются, несмотря на отсутствие факторов риска. На данный момент описано несколько генов, связанных с развитием наследственного панкреатита, к которым относят PRSS1 и SPINK1. Ген PRSS1 кодирует катионный трипсиноген. Это профермент (зимоген), конечная форма которого - трипсин, является основным пищеварительным ферментом ЖКТ, участвующий в расщеплении белков. Трипсин обладает способностью к аутоактивации. При наличии дефектов гена PRSS1 трипсиноген теряет свою стабильность и становится способным переходить в активную форму, не выходя из протоков железы. Ген SPINK1 кодирует панкреатический ингибитор секреции трипсина. Его основной функцией является связывание с трипсином в тканях поджелудочной железы и ингибирование его активности, препятствуя развитию каскада расщепления трипсиногена и других зимогенов. Продукт гена SPINK1 вырабатывается в поджелудочной в относительно небольших количествах, но его концентрация значительно увеличивается в случае развития воспаления в железе. При наличии мутаций в гене структура белка нарушается и он теряет свою нормальную активность, что проявляется в виде нарушения защиты от внутритротоковой активации трипсина.

Рекомендуемая литература: список основных международных рекомендаций в области диагностики синдрома хронической диареи

1. *Бристольская шкала оценки формы кала*
Lewis S.J. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time / S.J. Lewis, K.W. Heaton // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 32, №9. – P. 920-924. doi: 10.3109/00365529709011203. PMID: 9299672
2. *Рекомендации для исследований хронической диареи у взрослых*
Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition / R.P. Arasaradnam [et al.] // Gut. – 2018. – Vol. 67, №8. – P. 1380-1399.
3. *AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D) / W. Smalley [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 157, №3. – P. 851-854.*
4. *Рекомендации для диагностики хронической диареи у детей раннего возраста:*
Advances in Evaluation of Chronic Diarrhea in Infants / J.R. Thiagarajah [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, №8. – P. 2045-2059.
5. *Рекомендации для диагностики хеликобактерной инфекции:*
Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66, №1. – P. 6-30.
6. *Рекомендации для диагностики острого гастроэнтерита у детей:*
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 / A. Guarino [et al.] // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – Vol. 59, №1. – P. 132-152.
7. *Руководство для Clostridium difficile-ассоциированной болезни:*
Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) / L.C. McDonald [et al.] // Clin. Infect. – 2018. – Vol. 66, №7. – P. e1-e48.
8. *Рекомендации по диагностике воспалительных заболеваний кишечника:*
ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications / C. Maaser [et al.] // J. Crohns Colitis. – 2019. – Vol. 13, №2. – P. 144-164.
9. *Рекомендации для скрининга и диагностики колоректального рака:*
European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition - Faecal occult blood testing / S.P. Halloran [et al.] // Endoscopy. – 2012. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. SE65-67.
10. *Рекомендации по диагностике и лечению пищевой аллергии:*
Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel / J.A. Boyce [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126, Suppl. 6. – P. S1-58.
EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / A. Muraro [et al.] // Allergy. – 2014. – Vol. 69, №2. – P. 1008-1025.
11. *Рекомендации по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, хронического и аутоиммунного панкреатита:*
ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis / T.B. Gardner [et al.] // Am. J. Gastroenterol. 2020;115(3):322-339. – 2020. – Vol. 115, №3. – P. 322-339.
International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis / K. Okazaki [et al.] // Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, №7. P. 1-6.
12. *Рекомендации по диагностике и лечению холагенной диареи:*
Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea / D.C. Sadowski [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18, №1. – P. 24-41.e1.
13. *Рекомендации по целиакии:*
European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2020. – Vol. 70, №1. – P. 141-156.
14. *Рекомендации по диагностике и лечению анемий, обусловленных дефицитом В12 и фолиевой кислоты:*
Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders / V. Devalia [et al.] // Br. J. Haematol. – 2014. – Vol. 166, №4. – P. 496-513.

Представляем лабораторию диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

Назначение обследования: Консультации по объему обследования и диагностическому значению тестов можно получить по телефону (812)-994-53-24, 338-71-94 либо по e-mail: autoimmun@mail.ru. Для назначения адекватного обследования рекомендуется сформулировать краткий клинический эпикриз для дежурного врача лаборатории.

Правила направления и сбора биоматериала: Все анализы за исключением кодов **01.02.05.XXX** с последними цифрами **320; 325 и 01.02.15.XXX** с последними цифрами **302; 431; 489; 502; 550; 685; 720; 735; 760; 1020; 1045; 1050; 1055; 1060; 1065; 1070; 1075; 1120; 1180; 1265; 1280; 1455; 1580; 1600; 1645** принимаются в сухой серологической (биохимической) пробирке (напр. вакутейнер) с красной крышкой 5-10 мл крови (у детей 2-5 мл крови). **На пробирке или контейнере с биологическим образцом должна быть разборчиво указана Фамилия И.О. обследуемого лица!**

Код 01.02.15.546 и 01.02.15.610. При исследовании антител к фактору Кастла следует не допускать парентерального введения витамина В12 в течение не менее 48 часов перед взятием образца крови.

Код 01.02.15.1130. Исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови проводится натощак. При проведении оценки энтерогепатической циркуляции желчных кислот может быть рекомендовано дополнительное исследование постпрандиальной (через два часа после еды) концентрации маркера.

Коды 01.02.05.320, 01.02.05.325 и 01.02.15.XXX с тремя последними цифрами 302; 431; 760; 1020; 1120; 1180; 1455; 1580; 1600; 1645. 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 °С в течение 2-х дней.

Коды 01.02.15.XXX с тремя последними цифрами 489; 502; 550; 685; 720; 735; 1045; 1050; 1055; 1060; 1065; 1070; 1075; 1265; 1280. Для копрологического исследования требуется 5-20 г. стула в герметичном пластиковом контейнере для сбора биоматериала. У детей допустим сбор кала в газоотводной трубке (или ее части), которую нужно поместить в тот же пластиковый контейнер или герметичный пакет (Zip пакет). Во время взятия кала необходимо полностью исключить контаминацию мочой или другими жидкостями биоматериала, а также не использовать образцы стула, собранные на памперсе. При транспортировке образец кала может храниться при комнатной температуре. В том случае, если кал требуется сохранить, контейнер с биоматериалом возможно хранить в холодильнике при +2...+8°С в течение 3-х дней.

Код 01.02.15.685. Образец кала для определения Токсин A/B *Ci.difficile* в стуле должен быть собран в течение одной недели с момента появления симптомов заболевания. Во избежание ложноотрицательных результатов образец кала не должен храниться более двух часов при комнатной температуре, а также содержать кровь.

Код 01.02.15.1045. Кал требуется доставить в лабораторию как можно быстрее, так как длительное хранение образца при комнатной температуре (более 1 часа) обуславливает ложноотрицательный результат теста определения углеводов в стуле вследствие быстрого разрушения бактериями моно- и дисахаридов в кале (значение рН стула в этом случае будет <6,7 единиц кислотности).

Код 01.02.15.1055. За 72 часа до сдачи биоматериала необходимо исключить прием слабительных и панкреатических ферментных препаратов.

Код 01.02.15.1265. Перед проведением исследования желчных кислот в стуле за 48 часов до сдачи биоматериала необходимо исключить прием колестирамина и антацидных препаратов, образующих в кале нерастворимые комплексы с желчными кислотами.

Код 01.02.15.1075. Перед проведением исследования кислотного стеатокрита стула предпочтительно, чтобы пациент находился на диете, содержащей не более 70-100 г жира в день, за 3 дня до и в день получения биоматериала.

Доставка материала в лабораторию:

Уже полученный материал может быть доставлен в лабораторию НМЦ по молекулярной медицине самим больным или родственниками больного, получен от пациента в пунктах забора биоматериала (см.ниже) или доставлен в лабораторию курьерской службой Университета.

Получение результата и проведение дополнительного обследования: о готовности анализов уточнять в течение 3-5 дней после доставки материала по телефонам лаборатории. Результаты лабораторных анализов могут быть получены в лаборатории либо высланы врачу или пациенту по e-mail, которые **следует предварительно указать на лицевой стороне бланка.**

**Направление на диагностику заболеваний ЖКТ
и печени в ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова**

можно скачать на
www.autoimmun.ru

ФИО больного:		
Учреждение, отделение		ФИО врача, E-mail:
Ответы <input type="checkbox"/> на руки	<input type="checkbox"/> E-mail:	
<p>КОДЫ И СПИСОК ТЕСТОВ (обведите код):</p> <p>Фекальные биомаркеры (стул): 001.02.15.550 Кальпротектин; 001.02.15.720 Гемоглобин и гаптоглобин; 001.02.15.735 Скрининг заболеваний ЖКТ (ФКП и FIT); 001.02.15.489 Осмотическая недостаточность (Osmotic gap); 001.02.15.1280 Зонулин фекальный; 001.02.15.1065 Антиген <i>H. pylori</i>; <input type="checkbox"/> 01.02.15.1060 Панкреат. эластаза; 001.02.15.1055 Химотрипсин; 001.02.15.1075 Стеатокирт (свободный жир); 001.02.15.1265 Желчные кислоты; <input type="checkbox"/> 01.02.15.1070 Антиген <i>G. Lambia</i>; <input type="checkbox"/> 01.02.15.1045 pH и углеводы; <input type="checkbox"/> 01.02.15.502 A1AT в стуле; <input type="checkbox"/> 01.02.15.685 Токсин A/B <i>Cl.difficile</i>; 001.02.15.1050 Эозинофильный нейротоксин (EDN);</p> <p>Диагностика целиакии и пищи аллергии: <input type="checkbox"/> 01.02.15.195 Антитела к эндомизию класса IgA (АЭА); 001.02.15.186 Ат. к рек. чел. тканевой трансглутаминазе 2 IgG (ТТГ2); 001.02.15.191 Ат. к к рек. чел. трансглутаминазе 2 (ТТГ2) класса IgA; 001.02.15.181 Антитела к дезамидированным пептидам глиадина IgA (ААГ); 001.02.15.176 Ат. к дезамидированным пептидам глиадина IgG (ААГ); 001.02.15.200 Антиретикулиновые антитела (АРА); 001.02.15.211 Скрининг целиакии (ААГ IgG и ТТГ2 IgA); 001.02.15.215 Серологическая диагностика целиакии (АЭА и ТТГ2 IgA/IgG); 001.02.15.221 Полная серология целиакии (АЭА и ТТГ2 и АРА и ААГ IgA/IgG); 001.02.15.431 Типирование HLA DQ2/DQ8 при целиакии; 001.02.15.1270 Иммуноблот при пищевой аллергии (10 аллергенов IgE) в т.ч. яйцо, молоко, мука, соя, орехи, рыба, мясо, м/прод.; 001.02.15.1275 Расширенный иммуноблот при пищевой аллергии (27 аллергенов IgE, в т.ч. 16 пищевых - яйцо, молоко, мука, рис, орехи, рыба; и 11 бытовых);</p> <p>Диагностика аутоиммунного гастрита, ферментопатии и аутоиммунной энтеропатии: 001.02.15.050 АПКЖ; 001.02.15.546 Ат к ф.Кастла; 001.02.15.610 Серология гастрита А (АПКЖ и АВФ); 001.02.15.295 Серология гастритов типов А и В (АПКЖ и <i>H.pylori</i> IgG); <input type="checkbox"/> 01.02.15.1040 Антитела к энтероцитам; <input type="checkbox"/> 01.02.15.302 Лактазная недостаточность; <input type="checkbox"/> 01.02.15.1580 Развернутая лактаз. и фруктаз. недостаточность;</p> <p>Диагностика воспалительных заболеваний кишечника: <input type="checkbox"/> 01.02.15.010 Антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА/пАНЦА) IgG; <input type="checkbox"/> 01.02.15.460 АНЦА класса IgA; <input type="checkbox"/> 01.02.15.915 Антитела к лактоферрин-ДНК комплексу (ЛФ-ДНК); <input type="checkbox"/> 01.02.15.488 ASCA класса IgA; <input type="checkbox"/> 01.02.15.250 ASCA класса IgG; <input type="checkbox"/> 01.02.15.256 АНЦА IgG и ASCA IgA; <input type="checkbox"/> 01.02.15.486 Атк бокаловид.кл.; <input type="checkbox"/> 01.02.15.631 Ат к GP2 IgG и IgA; <input type="checkbox"/> 01.02.15.675 Ат к экзокр. кл. поджел. железы (РАВ); <input type="checkbox"/> 01.02.15.260 Комбинированное обследование при ВЗК (АНЦА (IgG/IgA) и ASCA IgG/IgA, БКК и АПЖ);</p> <p>Трофологический статус и иммунодефициты: 001.02.15.1660 Транстиретин (ТТР); 001.02.15.1655 Ретинол-связ. белок (RBP); 001.02.15.1665 Трофологический статус (Albumin, ТТР, RBP); 001.02.15.1645 TREC/KREC; 001.02.15.1570 Подклассы IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4);</p> <p>Диагностика аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) и генетика: 001.02.15.040 Ат к ал. мышцам (АГМА); 001.02.15.045 Ат к митох. (АМА); 001.02.15.055 Анти-LKM; 001.02.15.005 АНФ на HEp-2 (АНФ); 001.02.15.635 анти-ASGPR; 001.02.15.060 Скрининг АИЗП (АГМА, АМА, АНЦА IgG, LKM, АНФ); 001.02.15.306 Иммуноблот аутоат при АИЗП (9 аг); 001.02.15.301 Развернутая серология АИЗП (ИБ+скрининг); 001.02.15.760 Генотипирование UGT1A1; 001.02.05.320 Генотипирование ATP7B; 001.02.15.1180 Генотипирование PNPLA3; 001.02.15.1020 Генотипирование HFE; 001.02.15.1120 Генетическая панель печени (HFE, ATP7B, A1AT и PNPLA3); 001.02.05.325 Резистентность HCV к ПППД; 001.02.15.1130 Желчные кислоты в крови; 001.02.15.1585 Гуморальный иммунитет (IgG, IgA, IgM, ЭФ+парапрот.);</p> <p>Диагностика хронического панкреатита: 001.02.15.540 Подкласс IgG4; 001.02.15.1340 Антитела к SSA; 001.02.15.1600 CFTR-ассоциированные заболевания; 001.02.15.1455 Генотипирование PRSS1 и SPINK1;</p>		
<p>Местонахождение и часы работы: ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова Адрес: СПб, ул. Льва Толстого 6/8, 28 корпус, по правой лестнице, 3-й этаж, регистратура с 10 до 16 раб.дни; Тел/факс 3387194, 9945324, autoimmun@mail.ru, www.autoimmun.ru</p>		