



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

## **Методическое руководство по лабораторной диагностике неврологических заболеваний**

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

*Под общей редакцией Лапина С.В.*

### **Оглавление:**

- *Введение в лабораторную диагностику неврологических заболеваний;*
- *Ликвородиагностика демиелинизирующих неврологических заболеваний;*
- *Ликвородиагностика нейроинфекций;*
- *Серодиагностика аутоиммунных и воспалительных заболеваний;*
- *Генодиагностика гиперкинезов;*
- *Генодиагностика экстрапирамидных нарушений и атаксий;*
- *Генодиагностика болезней моторных нейронов и спинальной атрофии;*
- *Диагностика миопатий и миастении;*
- *Диагностика полирадикулопатий и полиневритов;*
- *Диагностика сосудистых и тромботических поражений ЦНС;*
- *Генодиагностика отставания в развитии детей и подростков;*
- *Фармакогенетика антидепрессантов;*



**Санкт-Петербург, 2023**

## Лабораторная диагностика неврологических заболеваний

**Введение:** Поражение нервной системы очень разнообразно по своей природе и включает иммунологические, инфекционные, наследственные, метаболические и сосудистые причины. Это требует использования широкого спектра лабораторных методов и корректной клинической трактовки их результатов. Однако современные возможности лабораторной диагностики во многих случаях позволяют подтвердить клинический диагноз или исключить заболевание при неясной клинической картине.

**Ликворология и биомаркеры:** Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) - это клеточная структура, образующая границу между кровью и тканью центральной нервной системы и обеспечивающая уникальный состав цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Особенно эффективен ГЭБ для крупных белковых молекул, так разница в содержании общего белка между ликвором и кровью составляет 200-400 раз. При этом большинство белков попадает в ликвор путем простой диффузии из крови, и лишь некоторые из них могут синтезироваться местно (интратекально), например иммуноглобулины. Сравнение индекса проницаемости для альбумина (который поступает только из крови) и индекса IgG (который может синтезироваться в оболочках мозга при воспалении) лежит в основе оценки нарушения проницаемости ГЭБ и выявления признаков местного воспаления. Коэффициент альбумина рассчитывается как отношение концентрации альбумина в ликворе к концентрации альбумина в сыворотке крови. Интратекальный синтез IgG определяется коэффициентом IgG (QIgG), отражающим отношение концентрации IgG в ликворе к уровню IgG в крови. Показатели позволяют оценить селективную продукцию антител в пределах ЦНС, которая является важным свидетелем инфекционных и аутоиммунных процессов. Так, расчетный индекс селективной продукции антител к ряду нейротропных вирусов и возбудителей заболеваний ЦНС, основанный на изменении синтеза иммуноглобулинов позволяет диагностировать ряд нейроинфекций. Индексы проницаемости ГЭБ и коэффициент IgG следует дополнять оценкой характера продукции иммуноглобулинов с выявлением синтеза олигоклонального IgG, продукции легких цепей иммуноглобулинов, а также биомаркеров заболеваний ЦНС в ликворе, в том числе маркеров демиелинизирующих заболеваний, а также гибели аксонов при болезнях моторных нейронов.

**Серологическая диагностика аутоиммунных и воспалительных заболеваний:** Аутоантитела представляют собой проявления аутоиммунных реакций, направленных против собственных белков организма. Существует несколько семейств аутоантител, важных для диагностики неврологических заболеваний, включая антинейрональные антитела, которые встречаются при паранеопластических заболеваниях, антитела к рецепторам нейронов, которые выявляются при аутоиммунном энцефалите, антитела к аквапориному-4 при оптикомиелите, антитела к ганглиозидам, антитела к антигенам скелетной мышцы и нейромышечного синапса. Актуальным при неврологических заболеваниях является определение антинуCLEARных антител, характерных для системных заболеваний, антинейтрофильных цитоплазматических антител при системных васкулитах, активности ангиотензин-превращающего фермента, а также ряда других серологических маркеров.

**Генодиагностика неврологических заболеваний:** значение выявления наследственной патологии при неврологических заболеваниях сложно переоценить. Наследственные заболевания могут дебютировать как в раннем детском, так и во взрослом возрасте, причем неврологические проявления отмечаются при большинстве случаев наследственной патологии. Выделяют несколько форм генетических нарушений. Хромосомная патология подразумевает изменения числа или структуры хромосом и связана, прежде всего, с отставанием в развитии в детском возрасте (см. ниже). Число генов в геноме может быть изменено в случае дупликации или делеции гена, что является причиной болезни Шарко-Мари-Тута, и ряде других состояний. Наиболее частой формой генетической патологии являются точечные полиморфизмы (патологические варианты или аллели), которые меняют структуру и функцию белка или сказываются на экспрессии гена. Если патологические аллели точно известны, то для их выявления применяется метод аллель-специфичного ПЦР. В ряде случаев для поиска мутаций используется секвенирование гена с определением последовательности нуклеотидов и выявлением патологических изменений. Наконец, особняком стоят так называемые экспансионные заболевания. Они связаны с увеличением числа трехнуклеотидных повторов в структуре гена, что приводит к нарушению функций белка, или более сложной патологии, например т.н. РНК-токсичности. К экспансионным заболеваниям относят болезнь Гентингтона, спинно-церебеллярные атаксии, миотонические дистрофии и множество других наследственных неврологических заболеваний. Для этих состояний важна оценка числа нуклеотидных повторов, поскольку для большинства экспансионных заболеваний существует прямая корреляция между количеством повторов в участке экспансии и тяжестью течения болезни, а также

обратная корреляция со временем начала первых симптомов. Это связывают с более глубоким нарушением функции белка и его повышенной нейротоксичностью при увеличении количества нуклеотидных повторов. Так, при нормальном количестве повторов диагноз исключен; риск развития болезни у пациента отсутствует, а риск развития болезни у последующего поколения крайне низок. В связи с этим для каждой наследственной формы существуют нормальные значения количества повторов. При наследовании экспансионных заболеваний отмечаются особые феномены, например «антиципация», под которой понимают утяжеление клинических проявлений заболевания в последующих поколениях (более ранняя манифестация, быстрое прогрессирование, появление более тяжелых симптомов).

**Биомаркеры полиневритов, васкулитов:** Частой причиной полиневритов являются моноклональные иммуноглобулины (парапротеины) которые синтезируются клоном плазматиков костного мозга. Парапротеинемический полиневрит может возникать на фоне моноклональной гаммапатии неясного значения, без трансформации в миеломную болезнь в течение длительного времени. Системная криоглобулинемия на фоне гепатита или аутоиммунных заболеваний также часто сопровождается развитием полиневритов. Наследственные формы полиневритов, а именно болезнь Шарко-Мари-Тута, встречаются у значительного количества лиц в популяции.

**Биомаркеры сосудистых заболеваний:** Частой причиной ишемических осложнений со стороны ЦНС являются врожденные и приобретенные формы коагулопатий, к которым относят антифосфолипидный синдром, тромбофилии, а также нарушения фолатного цикла. Неврологическая симптоматика часто возникает при синдроме гипервязкости крови. Наконец, для диагностики наследственных форм гиперлипидемий рекомендуется использовать электрофорез липидов и генетическое тестирование на наследственные формы гиперлипидемий. Наследственную форму артериопатии ЦАДАСИЛ относят к числу частых форм поражения сосудов ЦНС, которая проявляется лакунарными инфарктами, которые также отмечаются при болезни Бехчета и болезни Фабри.

**Диагностика хромосомной патологии:** Синдромальные и несиндромальные формы отставания развития у ребенка часто связаны с хромосомной патологией. Причиной синдромального отставания развития являются микроделеционные/микродупликационные синдромы, которые не детектируются с помощью классической цитогенетики. Несиндромальные формы задержки, преимущественно интеллектуального развития, обусловлены субтеломерными делециями крайних участков хромосом.

**Законы клинической эпидемиологии при интерпретации результатов обследования:**

Выделяют аналитические и клиничко-лабораторные параметры лабораторного теста. Аналитические параметры характеризуются минимальной детектируемой концентрацией, шириной диапазона линейности метода, воспроизводимостью, отсутствием перекрестных реакций с другими анализатами и т.д. Для интерпретации результатов тестов более важны **клиничко-лабораторные характеристики** которые связывают результаты теста и конкретный диагноз. Основными параметрами являются чувствительность и специфичность конкретного теста. **Чувствительность** определяет, как часто антитела встречаются у лиц с заболеванием. **Специфичность**, наоборот, определяет, как часто отрицательный результат теста установлен в контрольной группе. Специфичность обследования значительно варьирует в зависимости от состава контрольной группы. Величины, обратные чувствительности и специфичности, позволяют оценить, как часто тесты врут. Так, например, если специфичность равна 80%, то у 20% в контрольной группе будут антитела, т.е. каждый 5-й тест будет ложноположительным. Более чувствительные тесты целесообразно использовать при **скрининге** (т.е. ранней диагностике) заболеваний, более специфичные - при **подтверждении диагноза** (т.е. дифференциальной диагностике). Для практического врача полезным показателем, оценивающим значение лабораторного теста является фактор риска, определяющий во сколько раз увеличивается вероятность диагноза заболеваний при положительном результате теста. Фактор риска рассчитывается как **Чувствительность / (1-Специфичность)**. Так при чувствительности теста 90% и специфичности 90%, фактор риска будет равен 9, что обозначает 9-и кратное увеличение риска данного заболевания по отношению к претестовой вероятности заболевания. Эффективность лабораторной диагностики зависит от правильного отбора пациентов для обследования, поскольку, если обследовать лиц с низкой вероятностью заболевания (или другим заболеванием), то лабораторные тесты дают преимущественно ложно-положительные результаты, а если большая часть обследуемых уже больна, то будет отмечаться много ложно-отрицательных результатов. Для достижения высокой эффективности обследования и низкой частоты ложных результатов среди направляемых на обследование лиц частота заболевания должна быть от 1 до 10%. Таким образом, использование принципов клинической эпидемиологии позволяет спланировать лабораторное обследование и обеспечивает его оптимальные результаты.

**Ликвородиагностика демиелинизирующих неврологических заболеваний:** *рассеянный склероз, острый диссеминированный энцефаломиелит, нейрооптикомиелит, аутоиммунный энцефалит, паранеопластические процессы с поражением ЦНС, боковой амиотрофический склероз.*

**Рассеянный склероз (РС)** представляет собой наиболее частое аутоиммунное заболевание ЦНС. В основе его патогенеза лежит выраженная активация забарьерной иммунной системы, которая приводит к появлению **фокусов инфильтрации** в белом веществе головного (реже спинного) мозга. Системная воспалительная реакция при этом заболевании отсутствует, кроме того обычно не происходит изменений гематоэнцефалического барьера (**тест 01.02.15.580**). Иммунологическая диагностика РС состоит в исследовании местного воспалительного ответа с помощью анализа цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). В ЦСЖ при РС отмечается ряд феноменов, таких как увеличение местной продукции иммуноглобулинов, изменение клональности синтеза иммуноглобулинов и полиспецифический иммунный ответ к вирусным и бактериальным антигенам. Наиболее показательной является оценка клональности иммуноглобулинов ЦСЖ. В норме поликлональный иммунный ответ при РС становится **олигоклональным**, указывая на хроническую антигенную стимуляцию и специфическое воспаление. Параллельно с иммуноглобулинами при РС происходит увеличенный синтез свободных легких цепей (СЛЦ) каппа и лямбда, а также увеличение индекса IgG в ликворе (**тест 01.02.15.975**), который непосредственно отражает выраженность интраклеточного синтеза иммуноглобулинов. Полиспецифический иммунный ответ при РС проявляется **MRZ-реакцией** (**тест 01.02.15.1005**), которая является наиболее специфическим иммунологическим маркером РС и не встречается при других демиелинизирующих болезнях. Генетическое исследование с **типированием HLA-DRB1** (**тест 01.02.05.275**) позволяет определить ген *HLA-DRB1\*1501*, который определяет предрасположенность к РС и выделяет более активные формы заболевания. РС также целесообразно дифференцировать с синдромом ЦАДАСИЛ (**тест 01.02.05.335**), нейросаркоидозом (**тест 01.02.15.370**) и нейропатией Либера (**тест 01.02.15.1300**).

**Тест 01.02.15.580 Индекс альбумин (Qalb) для оценки гематоэнцефалического барьера**

Синтез альбумина в организме происходит исключительно в печени, поэтому его концентрация в ЦСЖ отражает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Увеличение содержания альбумина в ликворе возникает при многих воспалительных, неопластических и аутоиммунных заболеваниях, связанных с разрушением гематоэнцефалического барьера. Расчет индекса проницаемости (Qalb) позволяет соотнести концентрацию альбумина в ЦСЖ и сыворотке, выявить нарушение функций ГЭБ. При РС индекс обычно не повышается, что позволяет дифференцировать РС и другие заболевания, в том числе инфекционные менингиты и менингоэнцефалиты, хронические нейроинфекции, оптикомиелит и миелопатии, новообразования, а также нарушения ликвородинамики.

**Тест 01.02.15.155 Олигоклональный IgG в ЦСЖ/крови методом изозлектрофокусирования**

Тест представляет собой «золотой стандарт» иммунологической диагностики РС. Данный тест включен в критерии диагностики рассеянного склероза McDonald's от 2018 года. Обнаружение олигоклонального белка основано на выявлении множества характерных олигоклональных полос (ОКП) в геле, в то время как в норме в ЦСЖ и сыворотке крови отмечается поликлональный синтез (первый тип). Для РС типичен олигоклональный ответ в ЦСЖ (>2 ОКП) и поликлональный в крови (ОКП отсутствуют). Этот вариант соответствует второму типу синтеза по рекомендациям Anderson et al. 1994. Реже при РС отмечается олигоклональный синтез в ЦСЖ, в то время как в периферической крови отмечается лишь единичные ОКП (третий тип). Олигоклональный синтез в ЦСЖ и сыворотке (четвертый тип) практически не отмечается при РС и характерен для полирадикулоневропатий, тяжелых инфекционных энцефалитах, ВИЧ инфекции. Моноклональный синтез (5 тип) отмечается при парапротеинемиях и лимфомах. Рекомендуется дополнять выявление ОКП в ликворе исследованием Qalb (**тест 01.02.15.580**) для исключения другой патологии ЦНС.

**Тест 01.02.15.292 Свободные легкие цепи иммуноглобулинов (СЛЦ) в ликворе**

Помимо изменения клональности интраклеточного синтеза иммуноглобулинов (олигоклональные иммуноглобулины) для РС характерно увеличение концентрации в ликворе каппа свободных легких цепей (к-СЛЦ). К-СЛЦ синтезируются параллельно с иммуноглобулинами и имеют высокую диагностическую и прогностическую значимость у пациентов с РС. Их чувствительность и специфичность для РС составляет 89% и 91% соответственно. Повышение уровней к-СЛЦ предсказывает тяжелое течение РС с ранним переходом в EDSS 6 и нейродегенерацией. Исследование рекомендуется проводить в комплексе с MRZ-реакцией (**тест 01.02.15.1005**).

**Тест 01.02.15.346 Комплекс диагностики РС (олиго IgG и СЛЦ в ликворе и сыворотке)**

Олигоклональные IgG обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью для диагностики РС. Комбинированное исследование олигоклональных IgG и СЛЦ в ликворе позволяет значительно увеличить специфичность лабораторного обследования пациентов с РС.

### **Тест 01.02.15.975 Определение IgG индекса в ликворе и сыворотке**

Повышение интраклеточного синтеза иммуноглобулинов является маркером воспалительной активности в ЦНС. Однако в связи с тем, что на интраклеточную концентрацию иммуноглобулинов может влиять сохранность ГЭБ, а также их концентрация в сыворотке, используются расчетные индексы, учитывающие перечисленные параметры, например индекс IgG. Данное исследование позволяет подтвердить воспалительную этиологию протекающего неврологического заболевания и определить основную причину повышения белка в ЦСЖ (увеличение продукции IgG). Исследование рекомендуется включать в рутинную панель исследования ЦСЖ.

### **Тест 01.02.15.485 Концентрация основного белка миелина (MBP) в ликворе (демиелинизация)**

Основной белок миелина (MBP) является основным структурным элементом миелиновой оболочки нервов ЦНС и ПНС. Повышение его концентрации в ликворе является маркером демиелинизации процесса, что позволяет объективизировать протекающий неврологический процесс. Повышение в ликворе данного белка не позволяет подтвердить этиологический диагноз в связи с возможностью его повышения при аутоиммунных заболеваниях ЦНС, инсультах и механических травмах головного мозга. При нейродегенерации (см. раздел болезни моторного нейрона) рекомендуется исследовать тяжелые цепи нейрофиламентов в ликворе (**тест 01.02.15.1080**). Концентрация MBP в ликворе коррелирует с объемом демиелизирующего процесса. Исследование рекомендуется для подтверждения демиелинизирующего процесса и оценки объема поврежденной нервной ткани.

### **Тест 01.02.05.275 Генотипирование HLA-DRB1 при рассеянном склерозе**

Как и при других аутоиммунных заболеваниях, развитие и прогрессия рассеянного склероза связаны с носительством определенных генов HLA. Было показано, что аллель HLA-DRB\*1501 присутствует у пациентов с РС и в некоторых ситуациях определяет семейные случаи заболевания. Кроме этого, носительство HLA-DRB\*1501 у пациентов с РС, ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, быстрой трансформацией во вторично прогрессирующую форму и повышенным риском развития резистентности к проводимой терапии препаратами интерферона-бета.

**Ликвородиагностика нейроинфекций:** поражение нервной системы при герпесвирусных инфекциях, кори, боррелиозе, клещевом энцефалите, ВЭБ, ЦМВ, ветряной оспе, краснухе, токсоплазмозе, феномен MRZ при рассеянном склерозе.

**Нейроинфекции (НИ)** могут быть причиной широкого спектра неврологических нарушений: энцефалитов, менингитов, полинейропатий и мононевритов, инсультоподобных состояний, вызванных реактивацией вирусов, миелитов (см. таблицу).

Инфекционный агент	Менингит	Энцефалит	Неврит черепных нервов	Полиневрит	Миелит и миелопатия	
Энтеровирусы (Эховирусы, Коксакиевирусы)	+++	+	+	-	+	
Арбовирусы (вирус клещевого энцефалита, японского энцефалита)	++	+++	-	++	+	
Герпес вирусы	Вирус простого герпеса 1	+	++	++	-	+
	Вирус простого герпеса 2	++	+	++	-	++
	Вирус опоясывающего лишая	+	++	++	++	++
	Цитомегаловирус	+	+	-	++	+
	Вирус Эпштейн-Барр	+	+	+	++	+
<i>Borrelia burgdorferi</i>	+++	++	++	++	++	
Вирус кори	+	+	-	-	+	
Вирус краснухи	+	+	-	-	+	
<i>Toxoplasma gondii</i>	++	++	-	-	+++	

Лабораторная диагностика НИ значительно осложняется тем, что большинство здоровых людей в популяции были инфицированы хотя бы одним из типов вируса герпеса, нередко бактериальными (*Borrelia burgdorferi*) и паразитическими (*Toxoplasma gondii*) агентами. Это исключает возможность серологической диагностики данных заболеваний, основанной на выявлении IgG и IgM в сыворотке крови. Диагностика методом ПЦР, с помощью которой детектируются нуклеиновые кислоты инфекционных агентов в ликворе пациента, имеет низкий уровень чувствительности, поскольку обычно не удается выявить короткий период виремии и ликворемии, в результате которых происходит первичная диссеминация вируса. Большая часть возбудителей НИ относятся к хроническим инфекционным заболеваниям или являются их осложнениями, которые возникают на фоне иммунодефицита, а также уникальных реакций иммунной системы. Исследование **индексов селективной интрацеллюлярной продукции антител (ИА)** к вирусам герпеса 1 и 2 типов, кори, краснухи, ветряной оспы, цитомегаловируса, Эпштейн-Барра, *Toxoplasma gondii* и *Borrelia burgdorferi* в ликворе позволяет подтвердить этиологическую причину текущей нейроинфекции. Данный маркер учитывает концентрацию специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови, проницаемость ГЭБ, а также неспецифический интрацеллюлярный синтез иммуноглобулинов, что делает эти тесты одним из главных лабораторных инструментов диагностики нейроинфекций.

#### **Тест 01.02.15.965 Индекс интрацеллюлярного синтеза IgG к вирусу герпеса HSV-1,2**

Вирус простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ1 и ВПГ2) – представляют собой нейротропные вирусы, содержащие линейную двухцепочечную ДНК. Около 70-80% популяции являются носителями вирусов. ВПГ1 и ВПГ2 является причиной следующих состояний: энцефалит, менингит, миелит, неврит лицевого нерва. Подтверждение повышенного интрацеллюлярного синтеза IgG к ВПГ1 и ВПГ2 при подострых и хронических неврологических нозологиях, а также при острых патологиях, но с отсроченным временем обследования обладает >80% специфичности и чувствительности. Нужно отметить, что повышение интрацеллюлярного синтеза IgG к ВПГ1 и ВПГ2 чаще всего в пределах 1.5-10 наблюдается при полиспецифическом иммунном ответе (MRZ-реакция), который встречается при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, нейроборрелиоз, системная красная волчанка ЦНС.

#### **Тест 01.02.15.955 Индекс интрацеллюлярного синтеза IgG к боррелиям**

Нейроборрелиоз (НБ) представляет собой одну из клинических форм болезни Лайма, при которой центральная и периферическая нервная система поражается спирохетами рода *Borrelia burgdorferi*, переносимыми иксодовыми клещами. Неврологическая симптоматика при болезни Лайма может наблюдаться как в начальную фазу заболевания, так и на более поздних сроках болезни. Различают острую (неврологическая симптоматика наблюдается в течение первых 6 месяцев после укуса зараженного клеща) и хроническую форму (проявления поражения ЦНС и ПНС наблюдаются после 6 месяцев первичного инфицирования). Нейроборрелиоз, особенно его отсроченная хроническая форма характеризуется очень разнообразной клинической симптоматикой, в том числе менингитом, энцефалитом, невритом ЧМ нервов, поражением моторных нейронов. Выявление повышенного уровня интрацеллюлярных антител к *Borrelia* указывает на активную нейроинфекцию и подтверждает диагноз нейроборрелиоза. Можно использовать вместе с серодиагностикой (**тест 01.02.15.1035**).

#### **Тест 01.02.15.985 Индекс интрацеллюлярного синтеза IgG к токсоплазме (ТОХО)**

*Toxoplasma gondii* представляет собой простейшее. До 70% людей могут являться носителями данного агента, однако это не приводит к развитию симптоматики. У пациентов с пониженным уровнем иммунитета (состояние после пересадки органов и костного мозга, первичный и вторичные иммунодефициты) активация токсоплазмы приводит к развитию токсоплазмоза – тяжелого инфекционного заболевания, в первую очередь, поражающего центральную нервную систему и проявляющегося энцефалитом, менингитом, судорожными припадками и фокальным неврологическим дефицитом. Паттерн МРТ лимфомы ЦНС часто сложно дифференцировать от токсоплазмоза ЦНС. В связи с высокой распространённостью инфицирования *Toxoplasma gondii* у населения повышение интрацеллюлярной продукции антител к *Toxoplasma gondii* является главным маркером токсоплазмоза ЦНС.

#### **Тест 01.02.15.960 Индекс интрацеллюлярного синтеза IgG при клещевом энцефалите (ТВЕ)**

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) – представляет собой РНК-содержащий нейротропный вирус. Пути передачи вируса: трансмиссивный, через укусы иксодовых клещей (*Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*) и алиментарный при употреблении в пищу сырого молока коз и коров. ВКЭ является причиной следующих состояний: энцефалит, менингит, менингоэнцефалит, миелит, полирадикуллопатия, неврит черепных нервов, поражение моторных нейронов – полиоподобный синдром. Серологическое обследование не может подтвердить неврологический диагноз. В отличие

от исследования комплексная оценка содержания антител в ликворе с оценкой селективности продукции позволяет подтвердить ВКЭ этиологию неврологической симптоматики.

**Тест 01.02.15.990 Индекс интрацеребрального синтеза IgG к вирусу краснухи (RUB)**

Вирус краснухи – представляет собой РНК-содержащий вирус. Данный вирус вызывает характерный симптомокомплекс катарального поражения слизистых, лимфаденопатии, сыпи и лихорадки. Неврологическими осложнениями называют острый энцефалит, постинфекционный энцефаломиелит и прогрессирующий краснушный панэнцефалит. Положительные значения интрацеребрального синтеза могут наблюдаться не только при вирус-специфических инфекциях, но и при полиспецифических реакциях при рассеянном склерозе, нейроборрелиозе.

**Тест 01.02.15.1000 Индекс интрацеребрального синтеза IgG к вирусу кори (Measles)**

Вирус кори (ВК) – представляет собой РНК-содержащий вирус. Данный вирус вызывает характерный симптомокомплекс поражения дыхательной системы, сыпи и лихорадки. В редких случаях можно наблюдать неврологические осложнения. Данный вирус вызывает 4 основных неврологических синдрома: острый энцефалит, поствирусный энцефаломиелит, коревой энцефалит с включениями, подострый склерозирующий панэнцефалит. При неврологических синдромах, вызванных ВК, наблюдается повышенный интрацеребральный синтез IgG к ВК, рассчитываемый с учетом проницаемости гематоэнцефалического барьера и концентрации антител к ВК в сыворотке. Чувствительность данного метода достигает 100%.

**Тест 01.02.15.995 Индекс интрацеребрального синтеза IgG к вирусу ветряной оспы (VZV)**

Вирус опоясывающего лишая (VZV) - представляет собой нейротропный вирус, содержащий линейную двухцепочечную ДНК. Около 60% популяции являются носителями VZV. Вирус является причиной следующих состояний: энцефалит, менингит, миелит, неврит лицевого нерва, полирадикулопатия, а также стволовых инсультов в престарелом возрасте и мозжечковой атаксии на фоне острой инфекции в детском возрасте. Подтверждение повышенного интрацеребрального синтеза IgG к VZV обладает >80% специфичности и чувствительности. Интрацеребральный синтез может повышаться при полиспецифических реакциях при рассеянном склерозе, нейроборрелиозе.

**Тест 01.02.15.980 Индекс интрацеребрального синтеза IgG к вирусу ЭБВ/EBV**

Вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ) - представляет собой нейротропный вирус, содержащий линейную двухцепочечную ДНК. Тест выявляет интрацеребральную (т.е. ограниченную оболочками мозга) преимущественную продукцию антител к антигенам ВЭБ, которая преобладает над системной продукцией. Его выявление указывает на текущий активный иммунный ответ в центральной нервной системе, направленный на антигены вируса, поэтому может использоваться для обнаружения осложнений системной инфекции, в том числе ВЭБ-ассоциированном энцефалите, менингоэнцефалите, асептическом менингите, параличах черепных нервов (подъязычного, слухового и лицевого), невропатиях плечевого сплетения, синдроме Гийена–Барре, автономной нейропатии, острой мозжечковой атаксии, поперечном миелите.

**Тест 01.02.15.970 Индекс интрацеребрального синтеза IgG к вирусу ЦМВ/CMV**

Цитомегаловирус (ЦМВ) – представляет собой нейротропный вирус, содержащий линейную двухцепочечную ДНК. ЦМВ является причиной следующих состояний: энцефалит, менингит, миелит, полирадикулопатия. В случае перинатальной ЦМВ-инфекции ее проявлениями могут являться гидроцефалия, нейросенсорная глухота, задержка развития и нарушение интеллектуальных функций, судорожные припадки, офтальмологические нарушения. Положительный результат исследования по выявлению интрацеребрального синтеза антител класса IgG к антигенам цитомегаловируса может указывать на текущую цитомегаловирусную инфекцию центральной нервной системы.

**Тест 01.02.15.1005 MRZ-реакция при рассеянном склерозе (не менее 1 мл ликвора!!!)**

Для рассеянного склероза (РС) характерен феномен интрацеребрального полиспецифического иммунного ответа против анамнестических антигенов, т.е. вирусных и бактериальных агентов, которыми пациент был заражен или против которых вакцинировался. Данный феномен был назван MRZ-реакцией, что подразумевает повышение интрацеребральной концентрации антител к вирусам кори (М), краснухи (R) и ветряной оспы (Z). MRZ-реакция считается положительной, если обнаруживается повышенный синтез антител к двум и более вирусным агентам. MRZ-реакция имеет высокую диагностическую значимость для РС в связи с высоким уровнем специфичности (до 98%). Также MRZ-реакция не наблюдается при других демиелинизирующих заболеваниях – болезни спектра оптиконейромиелита, острый диссеминированный энцефаломиелит. Чувствительность данного теста составляет 30-50%. Обнаружение MRZ-реакции с очень высокой вероятностью подтверждает диагноз РС. Исследование рекомендуется проводить совместно с определением олигоклональных иммуноглобулинов и свободных легких цепей (**тесты 01.02.15.155 и 01.02.15.292**).

**Серодиагностика неврологических заболеваний:** аутоиммунный энцефалит, паранеопластические аутоиммунные синдромы, миелиты и миелопатии, системные ревматические заболевания и системные васкулиты, нейроборрелиоз, нейросаркоидоз, болезнь Бехчета.

**Аутоиммунные энцефалиты (АЭ)** этиологически связаны с гуморальным и клеточным иммунным ответом против тканей нервной системы. Спектр проявлений АЭ очень широк и может включать симптомы лимбического, стволового энцефалита, миелита, мозжечковой дегенерации, полинейропатии, гиперкинезов, а также очагового поражения. Кроме этого, АЭ может быть причиной аутоиммунной эпилепсии. Существует несколько разновидностей антинейрональных антител, связанных с АЭ. Энцефалиты, ассоциированные с **антителами к внутриклеточным антинейрональным антигенам** (Hu, CV2, Ma1, Ma2, Yo, Ri, GAD65, амфифизин), чаще всего развиваются на фоне классического паранеопластического процесса – при раке молочной железы, яичников, мелкоклеточном раке легкого. Паранеопластические неврологические синдромы могут развиваться до обнаружения самой опухоли, поэтому являются маркером онкологического процесса. **Антитела к поверхностным рецепторным антигенам** (NMDA (NR1/NR2B), AMPA (GluR1/GluR2), GABAB1, GABAA, mGluR5, LGI1, CASPR2, DPPX, mGluR1 и ряду других рецепторов) характеризуют другую группу собственно аутоиммунных энцефалитов. Для данных заболеваний, наряду с энцефалитом характерны лимбические, экстрапиримидные, психические, психотические и эпилептические осложнения. Для каждого типа аутоантител наблюдаются специфические симптомы. Так, антитела к LGI-1 приводят к клинике дискинезии и гипонатриемии, антитела к CASPR2 – к симптомам нейромииотонии и синдрому Морвана. Редкие случаи аутоиммунного энцефалита возникают без подлежащей опухоли. Повышенный синтез аутоантител в ликворе при АЭ является более значимым маркером аутоиммунного неврологического заболевания по сравнению с их сывороточной концентрацией. При подозрении на паранеопластические неврологические синдромы рекомендуется исследование на антинейрональные антитела (**mecm 01.02.15.1085**) и иммуноблот антинейрональных антител (**mecm 01.02.15.401**). Данные тесты позволяют выявить наличие паранеопластического аутоиммунного процесса. При наличии резистентной к терапии эпилепсии с (предположительно) аутоиммунной этиологией рекомендуется проводить исследования на антитела к NMDA рецептору (**mecm 01.02.15.456**), антитела к LGI-1 и CASPR2 (**mecm 01.02.15.920**) и антитела при паранеопластическом энцефалите (**mecm 01.02.15.401**).

**Миелиты и миелопатии** представляют обширную группу состояний с поражением спинного мозга. Существует большое количество причин развития характерной клинической симптоматики, при этом выделяют компрессионные, сосудистые (в том числе АФС и другие коагулопатии (см.ниже), воспалительные и аутоиммунные, включая оптикомиелит (**mecm 01.02.15.1595**), РС (**mecm 01.02.15.346**), поперечный миелит при ревматических заболеваниях и васкулитах, саркоидоз (**mecm 01.02.15.370**), инфекции (VZV, HSV1/2, CMV, Borrelia, Syphilis, Toxo и др., см тесты в разделе нейроинфекции), аномалии развития, наследственные болезни (**mecm 01.02.05.335**), и метаболические причины, например B12 дефицит при аутоиммунном гастрите (**mecm 01.02.15.610**).

**Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ)**, такие как системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена, склеродермия, воспалительные миопатии часто проявляются неврологической симптоматикой. Вовлечение нервной системы при системных заболеваниях очень разнообразно. Так, на различных этапах течения СКВ и болезни Шегрена у пациентов может развиваться полинейропатия, поперечный миелит, ишемические нарушения ЦНС, пахименингит, демиелинизирующие очаговые нарушения, энцефалит, гиперкинезы. Лабораторные тесты на СЗСТ должны быть включены в обследование пациентов с подозрением на демиелинизирующие заболевания ЦНС, воспалительные полинейропатии, миелит и ранние инсульты, а также целесообразно обследовать пациентов на различные формы васкулитов и васкулопатий.

#### **Тест 01.02.15.1085 Определение антинейрональных антител (НРИФ)**

Исследование сыворотки крови на наличие антител к тканям нервной системы (мозжечку и гиппокампу) позволяет выявлять широкий спектр серологических реакций, характерных для антител, встречающихся при аутоиммунном энцефалите и паранеопластических неврологических синдромах. Исследование рекомендуется для дифференциальной диагностики инфекционного и аутоиммунного поражения центральной и периферической нервной системы, диагностики аутоиммунного энцефалита, диагностики паранеопластических неврологических синдромов.



**Тест 01.02.15.401 Антинейрональные антитела при паранеопластическом энцефалите (Yo-1, Hu, Ri, Ma2, CV2, амфифизин)**

Исследование антинейрональных антител (*тест 01.02.15.1085*) следует дополнять иммуноблотом антинейрональных антител к антигенам Yo-1, Hu, Ri, Ma2, CV2 и амфифизину. Это позволяет значительно увеличить спектр выявляемых патологий, а также подтвердить паттерн свечения.

Аутоантитела	Неврологическая симптоматика	Опухоль
Анти Hu (HuD)	Сенсорн. невропатия, миелит, лимбич. и стволовой энцефалит	Мелкоклеточный рак легкого, нейробластома
Анти Yo (crd62)	Мозжечковая дегенерация (атаксия)	Яичник, молочная железа
Анти Ri (Nova1)	Энцефалит ствола мозга, миоклонус	Молочная железа, мелкоклеточ. рак
Анти Ma2 (PNMA)	Энцефалит ствола мозга, атаксия	Семинома
Анти CV 2	Разнообразные ПН-симптомы	М-К рак легкого, тимомы
Амфифизин	Синдром «ригидного человека», судорожный синдром	Молочная железа

**Тест 01.02.15.561 Антитела к глутамат-декарбоксилазе (антi-GAD)**

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) локализуется в синаптических везикулах пресинаптических ГАМК-ергических терминалей, в качестве фермента необходимого для синтеза ГАМК (гамма-аминомасляная кислота). Синтез аутоантител в очень высоком титре к GAD65 наблюдается при синдроме ригидного человека и прогрессирующего энцефаломиелита с ригидностью и миоклонусом. Для синдрома ригидного человека характерно повышение тонуса мышц разгибателей конечностей, мышечные спазмы и судорожные припадки. Для прогрессирующего энцефаломиелита с ригидностью и миоклонусом характерно сочетание генерализованных миоклоний, гипереклсии, статической и/или динамической мозжечковой атаксии, вегетативных нарушений с мышечной ригидностью и спазмами мышц в ответ на сенсорные раздражения. Антитела к GAD могут быть в высоких титрах обнаружены в ликворе (*тест 01.02.15.561*).

**Тест 01.02.15.456 Антитела к NMDA- глутаматному рецептору**

Антитела к NMDA (N-метил-D-аспаратат)-глутаматному рецептору относят к семейству «антинейрональных антител», реагирующих с рецепторным аппаратом нейронов, опосредующих межнейрональную передачу сигнала и синаптическую пластичность. Они являются основным маркером «классического» аутоиммунного энцефалита (АЭ) – заболевания, поражающего преимущественно молодых женщин и подростков. Нередко энцефалит имеет паранеопластическую природу и ассоциирован с тератомой яичников и яичек. Заболевание дебютирует с поведенческих расстройств, затем развиваются нарушения сознания и судороги. В ряде случаев отмечается самостоятельно, без связи с опухолью. Антитела к NMDA рецептору могут быть в высоких титрах обнаружены в ликворе (*тест 01.02.15.456*). При аутоиммунном энцефалите рекомендуется дополнительно выявлять антитела к LGI-1 и CASPR2 (*тест 01.02.15.920*)

**Тест 01.02.15.920 Антитела к антигенам калиевых каналов (LGI-1 и CASPR2)**

Энцефалит, индуцированный антителами к калиевым каналам, является второй по распространенности формой АЭ после анти-NMDA-ассоциированного АЭ. АЭ с антителами к LGI1, проявляется лимбическим энцефалитом с парциальными эпилептическими приступами, психопатологическим синдромом, гипонатриемией. Приобретенная нейромитотия (синдром Исаака), синдром Морвана и лимбический АЭ являются основными клиническими формами, при которых CASPR2 является мишенью для аутоантител. Антитела к LGI-1 и CASPR2 могут быть в высоких титрах обнаружены в ликворе (*тест 01.02.15.920*).

**Тест 01.02.15.1285 Антитела к рецепторам LGI-1, CASPAR2, AMPAR, GABAR, NMDA**

Развернутое обследование основных разновидностей антинейрональных антител, направленных к мембранным антигенам нейронов, которое целесообразно выполнять при обнаружении свечения в молекулярном слое гиппокампа по данным *тесты 01.02.15.1085*

**Тест 01.02.15.576 Антитела к аквапорину-4 (NMO) класса IgG**

Антитела к аквапорину-4 являются основным серологическим маркером оптикомиелита Девика. Антитела к аквапорину-4 реагируют против трансмембранного водного канала, который присутствует в дистальных канальцах почки и менингеальных сосудах. Анализ ликвора при оптикомиелите характеризуется высоким цитозом (>50 кл/мл, более 5 ПМН/мл) часто повышен Qalb (*тест 01.02.15.580*). Антитела к аквапорину-4 отмечаются у 80-85% больных с нейрооптикомиелитом.

**Тест 01.02.15.1595 Диагностика заболеваний спектра нейрооптикомиелита (Антитела к MOG и аквапорину-4)** Комбинированное обследование для выявления основных антител при ЗСНОМ, позволяет также выявить антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину

(МОГ), которые обычно выявляются при остром диссеминированном энцефаломиелите у детей и подростков, однако встречаются у подгруппы больных с монофазным нейрооптикомиелитом.

**Тест 01.02.15.1035 Иммуноблот антител к боррелиям IgG и IgM (14 антигенов)**

Данное исследование выявляет антитела к 14 антигенам *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* и *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, что позволяет не только подтвердить диагноз боррелиоза, но также определять стадию болезни, тип возбудителя и оценить ответ на проводимую терапию. В связи с персистенцией возбудителя, во многих случаях иммунологический ответ не подчиняется классическим законам IgM-IgG перехода, поэтому даже в хронических стадиях заболевания могут преобладать антител класса IgM. Тест выявляет антитела направленные к поверхностным и структурным антигенам боррелий, давая возможность уточнить стадию болезни, тип возбудителя, а также оценить ответ на проводимую терапию. При подозрении на нейроборрелиоз рекомендуется исследование интрацеребральной продукции антител к *Borrelia burgdorferi* (**тест 01.02.15.955**).

**Тест 01.02.15.370 Активность ангиотензин-превращающего фермента сыворотки**

Саркоидоз представляет собой хронический гранулематозный процесс, обычно поражающий лимфатические узлы средостения. Кроме поражения легких, нередко отмечается внелегочная симптоматика, такая как увеит, узловатая эритема, артриты, образование гранулем в ЦНС, напоминающих рассеянный склероз. Гранулемы, состоящие из воспалительных клеток метаболически активны и синтезируют медиаторы иммунного ответа. Одним из продуктов саркоидных гранулем является **ангиотензин-превращающий фермент** (АПФ). Его активность при саркоидозе уравнивается другими системами регуляции артериального давления. Синтез АПФ зависит от общего числа гранулем, его содержание выше при внелегочных проявлениях.

При саркоидозе высокая активность АПФ отмечается у 70% пациентов, причем чаще при внелегочном поражении. Активность фермента может быть неспецифически повышена при инфекциях мочевыводящих путей, тяжелой сердечной недостаточности, СПИДе.

**Тест 01.02.15.005 Антинуклеарный фактор (АНФ) на клеточной линии Нер2 (НРИФ)**

Антинуклеарные антитела обнаруживаются благодаря их связыванию с внутриклеточными антигенами перевиваемой линии клеток эпителия человека (Нер-2). Содержание антител оценивается в виде титра сыворотки, чем он выше – тем антител больше. АНФ в титре 160-640 может отмечаться у 1-2% здоровых лиц, в титрах 1280 и более указывает на высокую вероятность СЗСТ, прежде всего СКВ. Кроме титра сыворотки, при положительном результате анализа описывается **тип свечения** ядра и цитоплазмы клетки. Тип свечения обусловлен широким спектром антител, которые находят свои мишени внутри клетки. В соответствии с международной номенклатурой 2018г. описано 30 типов (АС-#) свечения (см. [www.anapatterns.org](http://www.anapatterns.org)), однако в клинической практике чаще всего встречается 7 основных вариантов:

Тип свечения	АС-#	Мишени антител	Заболевания
Гомогенный/ Периферический	АС1/ АС11,12	Хроматин (дсДНК, гистоны)	СКВ, склеродермия, аутоиммунные болезни печени
Гранулярный	АС4,5	Нуклеопротеины(RNP, Sm, SS-A)	СКВ, ДКВ, РА, юРА, с.Шегрена
Ядрышковый	АС8-10	Антигены ядрышка	Диффузная склеродермия
Центромерный	АС3	Центромеры в хромосоме(CENP)	Локализованная склеродермия
Цитоплазматический	АС15-20	Антигены цитоплазмы	Аутоиммунн.болезни печени
Точки в ядре	АС6,7	Нуклеопротеины	Аутоиммунн.болезни печени
Митохондриальный	АС21	Митохондрии	ПБЦ

Иногда могут быть одновременно описаны 2 типа свечения, при которых один в низких титрах маскирует другой. При выявлении положительного результата АНФ необходимо постараться установить антигенные мишени антинуклеарных антител с помощью выявления антител к дсДНК и ядра иммуноблотов, выявляющих антинуклеарные антитела (**тесты 01.02.15.165/535/320**).

**Тест 01.02.15.245 Скрининг системных заболеваний (АНФ и ЭНА (ЭНА)-скрин)**

Представляет собой комбинацию АНФ и ИФА-теста для обнаружения антител к **экстрагируемым ядерным антигенам** (ЭНА) - **тест 01.02.15.160**. ЭНА - это легко растворимые компоненты ядра клетки, которые могут утрачиваться из эпителиальной клетки линии Нер-2 при ее фиксации. В том случае (не более 3-5%), если антинуклеарные антитела направлены только к ЭНА-антигенам, АНФ будет ложно-отрицательным. При диагностике СЗСТ данное комбинированное обследование обладает чувствительностью 98-99%, что позволяет использовать его для исключения диагноза СЗСТ (скрининга) в случае неясной клинической картины.

### **Тест 01.02.15.165 Иммуноблот антинуклеарных антител**

Иммуноблот антинуклеарных антител представляет собой основной метод определения специфичности антител при положительном результате АНФ. Некоторые из антинуклеарных антител обычно встречаются изолированно, некоторые отмечаются сочетано.

<b>Антигены</b>	<b>Заболевания</b>	<b>Антигены</b>	<b>Заболевания</b>
Sm (Smith)	СКВ (лаб.критерий)	snRNP/Sm	С-м Шарпа, СКВ
SS-A (52 и 60 кДа)	СКВ, ДКВ, с-м Шегрена	Гистоны	СКВ, склеродермия
SS-B	СКВ, с-м Шегрена	ScI-70	Склеродермия
PCNA	Волчаночный нефрит	PM-ScI	Склеродермия/миозит
Рибосомы (Ribo P)	Люпоидный церебрит	CENP-B	Склеродермия, СШ
Нуклеосомы	Волчаночный нефрит	Jo-1	Воспалительная миопатия
дсДНК	СКВ (лаб.критерий)	AMA-M2	Билиарный цирроз, СШ

Специфичность антинуклеарных антител даже при высоких титрах АНФ удается установить далеко не всегда, поскольку остаются неохарактеризованными ряд антигенов антинуклеарных антител. Отрицательный результат иммуноблота в этом случае не исключает диагноза СЗСТ. Ряд антинуклеарных антигенов определяются с помощью других иммуноблотов, выявляющих антинуклеарные антитела при воспалительных миопатиях – (**тест 01.02.15.320**) и иммуноблоте антинуклеарных аутоантител при склеродермии (**тест 01.02.15.535**).

### **Тест 01.02.15.535 Иммуноблот антинуклеарных антител при склеродермии**

Метод выявления основных (ScI-70 и CENP-B), а также ряда минорных антител (в том числе PM-ScI и RNAPol), которые определяют особенности клинической картины диффузной склеродермии, а также определяют активность и прогноз этого заболевания.

<b>Антигены</b>	<b>Заболевания</b>	<b>Антигены</b>	<b>Заболевания</b>
ScI-70	Системный склероз	Фибриллярин	Склеродермия
CENP A и CENP B	CREST-синдром	NOR90	Малоспецифичен
PM-ScI (75/100)	Склеродерма/миозит	Th/To	Локализованная склеродермия
RNAPol III(RP11/RP155)	Поражение внутр. орган	Ku	Склеродермия/СКВ

### **Тест 01.02.15.010 Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)**

Гранулематозные васкулиты сосудов среднего звена, такие как гранулематоз с полиангиитом, сопровождаются появлением антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Основным тестом для выявления антинейтрофильных антител является нРИФ с исследованием титра и типа свечения цитоплазмы клетки. Выделяют два основных типа свечения – цитоплазматический (цАНЦА), характерный для гранулематоза, и перинуклеарный (пАНЦА), характерный для других микроскопических васкулитов. Существующие рекомендации по тестированию АНЦА при гранулематозных васкулитах (Bossuyt X. et al. 2017) требуют совместного выявления антител к протеиназе-3 и миелопероксидазе с помощью тестов второго поколения (**тест 01.02.15.680**).

### **Тест 01.02.15.680 АНЦА-скрининг; Тест 01.02.15.140 Антитела к протеиназе 3; Тест 01.02.15.135 Антитела к миелопероксидазе и тест 01.02.15.415 Антитела к антигенам антинейтрофильных антител (6 антигенов)**

В азурофильных гранулах цитоплазмы нейтрофилов находится ряд белков, которые осуществляют микробицидные и бактерицидные функции этих клеток. Антитела к ним играют большое значение в диагностике васкулитов, поражений печени и заболеваний кишечника.

<b>Антигены</b>	<b>Заболевания</b>	<b>Антигены</b>	<b>Заболевания</b>
Протеиназа-3	Гранулематоз	Эластаза	СКВ, Васкулит, ВЗК (б.Крона, ЯК)
Миелопероксидаза	Полиангиит, нефрит	Белок ВР1	Муковисцидоз
Катепсин G	СКВ, РА, ВЗК	Лактоферрин	Склерозирующий холангит, ВЗК

### **Тест 01.02.15.395 Антитела к эндотелиальным клеткам**

Васкулиты крупных сосудов (аортоартериит, височный артериит, узелковый периартериит) связаны с поражением эндотелия. Антигенные мишени антиэндотелиальных антител плохо изучены. У большинства больных с васкулитами крупных и средних сосудов, отмечается положительный результат обнаружения антител.

### **Тест 01.02.15.1185 Типирование HLA-B51 при болезни Бехчета**

Болезнь Бехчета (ББ) представляет собой системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся васкулитом, тромбозом артерий и вен всех размеров, изъязвлениям на слизистых, увеитом, менингоэнцефалитом, ассиметричной артропатией, гломерулонефритом, а также серозитами. До 75% пациентов с ББ являются носителями гена HLA-B51. У пациентов с ББ положительных на HLA-B51 чаще наблюдаются язвы слизистых, увеит и поражение кожи. Отсутствие аллели HLA-B51 значительно снижает риск развития ББ, но не исключает заболевание.

**Генодиагностика наследственных гиперкинезов:** *болезнь Гентингтона, гентингтоноподобные заболевания, первичная дистония и дентаторубропаллидолюисова атрофия, наследственные формы болезни Паркинсона, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова*

Широкий спектр неврологических заболеваний проявляется различными формами гиперкинезов. К гиперкинетическим расстройствам движения относятся атаксия, хорей, атетоз, дистония, гемибаллизм, миоклония, тики, тремор, лицевой гемиспазм, тардивная дискинезия. Важное место в дифференциальной диагностике причин гиперкинезов занимают наследственные нейродегенеративные заболевания. Большое значение при наследственных заболеваниях имеет обследование родственников больных, как для постановки диагноза, так и для определения риска болезни у потомков. При многих наследственных заболеваниях характерными являются антиципация и феномен Шермана, определяющие риск передачи заболевания по наследству. Основным методом выявления наследственных гиперкинезов является молекулярно-генетическое исследование. Несмотря на значительный список состояний, которые могут вызывать хорей, преобладающей причиной является **болезнь Гентингтона (БГ)**, - тяжелое наследственное нейродегенеративное заболевание. В связи с гетерогенностью начальных проявлений БГ исследование на мутацию в гене НТТ (**тест 01.02.15.750**) следует проводить у всех пациентов с хореей, а также с другими типами гиперкинезов. При отрицательном результате теста на экспансию в гене НТТ у пациентов с клинической картиной БГ требуется проведение генетического исследования на фенкопии данного заболевания, под которыми понимаем **гентингтоноподобные заболевания**. К данной группе болезней относят гентингтоноподобное заболевание 2 типа, 4 типа, дентаторубропаллидолюисову атрофию (**тест 01.02.15.855**). В соответствии с молекулярно-генетической классификацией, к **первичным дистониям** относится более 23 клинических форм, которые характеризуются различными типами наследования и фенотипом. На данный момент считается, что при подозрении на первичную дистонию у пациентов до 21 года требуется проведение генетического тестирования на дистонию 1 типа (DYT1, ген TOR1A) и дистонию 6 типа (DYT6, ген TNAP1) – (**тест 01.02.15.855**). Среди причин **болезни Паркинсона** выделяют ряд наследственных форм требующих генодиагностики. Генодиагностика рекомендуется в случаях с ранними формами заболевания, случаях с резистентностью к проводимой терапии, у пациентов с семейным анамнезом. **Болезнь Вильсона-Коновалова** может проявляться всем спектром гиперкинезов, паркинсонизмом и рядом других синдромов. Биохимические лабораторные тесты, направленные на определение уровня меди в сыворотке, моче и концентрации церулоплазмينا, неспецифичны и часто дают противоречивые результаты. Определение основных 13 мутаций в гене АТР7В позволяет в большинстве случаев подтвердить диагноз или, как минимум, обнаружить гетерозиготную аберрацию, наличие которой совместно с клиническими проявлениями достаточно для подтверждения диагноза. Исследование на болезнь Вильсона-Коновалова (**тест 01.02.05.320**) рекомендуется проводить всем пациентам с различными формами гиперкинезов, а также у пациентов с атипичным паркинсонизмом.

**Тест 01.02.15.750 Генодиагностика болезни Гентингтона (ген НТТ)**

Причиной этого тяжелого прогрессирующего нейродегенеративного заболевания является увеличение числа (экспансия) CAG-триплетных повторов в гене НТТ. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу. Размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, уровнем пенетрантности и временем первых проявлений заболевания. При передаче мутантной аллели от отца у потомков наблюдается утяжеление симптоматики (антиципация и феномен Шермана). При наличии умеренного увеличения количества CAG-повторов имеется риск экспансии в следующем поколении, который составляет 0,1-1%. Риск может повышаться при передаче по мужской линии до 6-10%. Для БГ характерны триада клинических проявлений: моторные нарушения (хорей, дистония, тремор), когнитивные нарушения, нейропсихические отклонения.

Количество CAG-повторов	Диагностический тест	Прогностический тест	Риск у детей
6-26 – норма	БГ исключена	БГ не разовьется	Минимальный риск БГ
27-35 – умеренное увеличение	БГ очень маловероятна	Развитие БГ маловероятно	Низкий риск развития БГ (<10%)
36-39 – умеренная экспансия	Диагноз подтвержден, легкая форма болезни	Может развиться БГ	Повышенный риск развития БГ
>40 – выраженная экспансия	Диагноз БГ подтвержден	БГ разовьется	Повышенный риск развития БГ

**Тест 01.02.15.820 Диагностика гентингтоноподобного заболевания (ГПЗ) 2 типа (ген JPH3)**

Гентингтоноподобное заболевание 2 типа (ГПЗ 2) – наследственное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызванное экспансией СТG повторов в гене JPH3. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для ГПЗ 2 характерен феномен антиципации. Размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, пенетрантностью и временем начала первых проявлений заболевания. Количество СТG-повторов менее 40 исключает диагноз ГПЗ 2 типа. Для ГПЗ 2 типа характерны различного вида моторные нарушения, нейропсихические и когнитивные нарушения. ГПЗ 2 типа является фенокопией болезни Гентингтона. Исследование рекомендуется проводить при наличии у пациента гиперкинезов при отрицательном результате теста на БГ.

**Тест 01.02.15.825 Генодиагностика при ГПЗ 4 типа (ген TBP)**

Гентингтоноподобное заболевание 4 типа (ГПЗ 4 типа) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызванное экспансией CAG/CAA – повторов в гене TBP. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характерен феномен антиципации. Размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, пенетрантностью и временем начала первых проявлений заболевания. Количество CAG/CAA – повторов менее 40 исключает диагноз ГПЗ 4 типа является фенокопией БГ, однако при ГПЗ 4 типа также наблюдается атаксия и паркинсонизм. Исследование рекомендуется проводить при наличии у пациента гиперкинезов при отрицательном результате теста на БГ.

**Тест 01.02.15.830 Генодиагностика дентаторубропаллидолюисовой атрофии (ген ATN1)**

Дентаторубропаллидолюисова атрофия (ДРПЛА) - наследственное нейродегенеративное прогрессирующее заболевание, вызванное экспансией CAG-повторов в гене ATN1. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для ДРПЛА характерен феномен антиципации. Размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, уровнем пенетрантности и временем первых проявлений заболевания. Количество CAG-повторов менее 48 исключает диагноз ДРПЛА. В детском возрасте для ДРПЛА характерны мозжечковая атаксия, судорожные припадки, когитивные и нейропсихические нарушения. Во взрослом возрасте ДРПЛА может протекать как фенокопия БГ.

**Тест 01.02.15.835 Комплексная генодиагностика ГПЗ 2 типа, 4 типа и ДРПЛА**

Комплексное исследование рекомендуется проводить у пациентов с подозрением на болезнь Гентингтона, у которых не было выявлено мутации в гене HTT. Тест обеспечивает диагностику фенокопий болезни Гентингтона – гентингтоноподобных заболеваний 2, 4 типов и дентаторубропаллидолюисовой атрофии.

**Тест 01.02.15.855 Генодиагностика перичной дистонии 1 типа (ген DYT1)**

Первичная дистония 1 типа (ДИСТ1) – наследственная ДОФА-независимая мультифокальная форма дистонии с ранним началом (обычно до 26 лет), которая чаще всего вызывается делецией CAG-триплета в гене TOR1A. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Пенетрантность заболевания, то есть вероятность того, что мутация будет иметь любые клинические проявления, составляет 30%. Заболевание характеризуется неритмичными произвольными сокращениями мышц, которые возникают фокально и постепенно генерализуются. Тест рекомендуется проводить всем пациентам с первичной дистонией, возникшей в возрасте до 26 лет.

**Тест 01.02.05.320 Генотипирование при болезни Вильсона-Коновалова (ген ATP7B)**

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое различными видами генетических aberrаций в гене ATP7B, чаще всего H1069Q. Для БВК характерно поражение печени разного уровня тяжести (от хронической болезни печени до фульминантного гепатита), а также атаксия, дистония, паркинсонизм и другие гиперкинезы и двигательные нарушения. Исследование рекомендуется пациентам с двигательными нарушениями, а также пациентам с признаками нарушения работы печени. Исследование на 13 основных мутаций в гене ATP7B, характерных для российской популяции, в большинстве случаев позволяет подтвердить диагноз БВК. При выявлении случая БВК рекомендуется обследование родственников.

**Тест 01.02.15.1020 Генотипирование при гемохроматозе (ген HFE)**

Наследственный гемохроматоз 1 типа (НГ) представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, при котором мутации C282Y, H63D и S65C в гене HFE вызывают нарушение метаболизма железа в организме. Основными проявлениями НГ 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. На первый план могут выходить неврологические проявления, такие как атаксия, тремор, брадикинезия. Обнаружение гомозиготной мутации C282Y или компаундной гетерозиготы C282Y/H63D и C282Y/S65C в гене HFE подтверждает диагноз. Пенетрантность мутаций в гене HFE составляет 50-70%.

**Тест 01.02.05.250 Генетическая предрасположенность к б.Альцгеймера (ген APOE- E2/3/4)**

Болезнь Альцгеймера представляет собой наиболее частую форму деменции, обусловленную нейродегенерацией. Среди аллельных форм белка APO-E в популяции преобладает E3, а аллели E2, E4 встречаются примерно в 10% случаев каждая. Из них APOE E4 аллель является важнейшим генетическим фактором риска болезни Альцгеймера, а APOE E2 снижает вероятность заболевания (является протективной). В головном мозге белок синтезируется астроцитами и является сквенджером липидов, с чем связывают его патогенетическую роль в заболевании. Тест не позволяет подтвердить болезнь Альцгеймера, но отрицательный результат (выявление E2 или E4 аллели) снижает вероятность развития пресенильной деменции.

**Тест 01.02.15.1015 Генодиагностика наследственных форм болезни Паркинсона**

Известно, что около 10-15% пациентов с болезнью Паркинсона имеют наследственный анамнез. Известно о 18 генах, мутации в которых могут вызвать развитие болезни Паркинсона. В комплексное генетическое исследование болезни Паркинсона входят маркеры на следующие формы заболевания: аутосомно-доминантные формы с мутациями в генах PARK1 (SNCA; точечная мутация A30P и делеции и дупликации гена), PARK8 (LRRK2 мутация G2019S), аутосомно-рецессивные формы при гомозиготных мутациях в генах PARK2 (Parkin), PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ1) и ATP13A2, мутации в гене PARK5 (UCHL1), ассоциированные с повышенным риском развития заболевания. Исследование рекомендуется пациентам с ранними формами болезни, атипичными проявлениями и резистентностью к проводимой терапии, а также при наличии семейного анамнеза заболевания.

**Диагностика наследственных атаксий: атаксия Фридрейха, спиноцеребеллярные атаксии, синдром тремора/атаксии.**

Наследственные атаксии являются одной из главных причин развития прогрессирующей мозжечковой дисфункции. Спинаocereбеллярные атаксии (SCA/SCA) и атаксия Фридрейха в свою очередь являются наиболее распространёнными наследственными атаксиями, для которых характерна медленно прогрессирующая мозжечковая дисфункция. Заболевания данной группы могут проявляться в любом возрасте и сопровождаться различными неврологическими нарушениями. Для некоторых SCA более характерны определенные клинические проявления, чем для других типов атаксий, однако основой диагностики является молекулярно-генетический анализ. В связи со множеством мутаций в генах, которые вызывают мозжечковую дегенерацию, и схожестью клинических проявлений рекомендуется использовать комплексную генодиагностику мозжечковой атаксии, что позволяет поставить диагноз в короткие сроки (**тесты 01.02.15.815 и 01.02.15.1195**). Недавно описанный **синдром тремора/атаксии**, связанный с мутацией в гене FMR1 (**тест 01.02.15.880**), имеет высокую гетерогенность и разнообразие клинических проявлений. Данный тест рекомендуется включать в обследование пациентов с паркинсонизмом, атаксией, тремором.

**Тест 01.02.15.755 Генодиагностика болезни Фридрейха (ген FXN)**

Атаксия Фридрейха (АФ) – наследственное аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, вызванное экспансией GAA-триплетных повторов в гене FXN. Данная мутация обнаруживается у 95% пациентов с АФ. У оставшихся 5% пациентов экспансия обнаруживается только на одной из аллелей, а на второй – точечная мутация в гене FXN. Для АФ характерен феномен антиципации, размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, уровнем пенетрантности и временем первых проявлений заболевания. Для заболевания характерны симптомы поражения мозжечка (атаксия, дизартрия, саккады), а также нарушение чувствительности и патологические рефлексы. Также могут наблюдаться системные проявления (кардиомиопатия, полая стопа, нарушение слуха) и атипичные поздние формы. Исследование рекомендуется проводить у пациентов с симптомами мозжечковой дисфункции.

**Тест 01.02.15.790 Генодиагностика спиноцеребеллярной атаксии (СЦА) 1 типа (ген ATXN1)**

Спинаocereбеллярная атаксия 1 типа (СЦА 1) – нейродегенеративное прогрессирующее заболевание, вызванное экспансией CAG-триплетных повторов в гене ATXN1. При количестве менее 39 CAG-триплетных повторов заболевание маловероятно. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характерен феномен антиципации. Количество повторов обратно пропорционально коррелирует со временем манифестации заболевания и прямо пропорционально с тяжестью его течения. Для заболевания характерны симптомы поражения мозжечка, а также диффузная дегенерация головного мозга и сенсорная полинейропатия. Исследование рекомендуется у пациентов с симптомами нарушения работы мозжечка. В связи со сложностью подтверждения диагноза на основе только клинических проявлений, рекомендуется проводить комплексные исследования на аутосомно-доминантные формы спиноцеребеллярной атаксии.

### **Тест 01.02.15.795 Генодиагностика спиноцереbellарной атаксии 2 типа (ген ATXN2)**

Спиноцереbellарная атаксия 2 типа (СЦА 2) - генетическое нейродегенеративное заболевание, вызванное экспансией тринуклеотидных CAG-повторов в гене ATX2. При количестве менее 35 CAG-триплетных повторов заболевание исключается. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характерен феномен антиципации, количество повторов обратно пропорционально коррелирует со временем манифестации заболевания. Для заболевания характерны мозжечковая атаксия и симптомы нарушения работы мозжечка, полинейропатия, диффузная нейродегенерация. Исследование рекомендуется проводить в комплексе с другими генетическими тестами на спиноцереbellарные атаксии.

### **Тест 01.02.15.800 Генодиагностика спиноцереbellарной атаксии 3 типа (ген ATXN3)**

Спиноцереbellарная атаксия 3 типа (СЦА 3) – представляет собой нейродегенеративное прогрессирующее генетическое заболевание. В основе патогенеза лежит экспансия CAG-тринуклеотидных повторов нестабильного участка гена ATXN3. При количестве менее 60 CAG-триплетных повторов заболевание исключается. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характерен феномен антиципации, количество повторов обратно пропорционально коррелирует со временем манифестации заболевания и прямо пропорционально с тяжестью его течения. Заболевание очень гетерогенно и может проявляться 5-ю вариантами: 1 тип – ригидность, спастичность, брадикинезия без атаксии; 2 тип – атаксия, поражение верхних моторных нейронов; 3 тип – атаксия, полинейропатия; 4 тип – L-ДОПА зависимый паркинсонизм; 5 тип – спастическая параплегия. Исследование рекомендуется пациентам с поражением верхних моторных нейронов, атаксией, полинейропатией.

### **Тест 01.02.15.805 Генодиагностика спиноцереbellарной атаксии 6 типа (ген CACNA1A)**

Спиноцереbellарная атаксия 6 типа (СЦА6) - нейродегенеративное прогрессирующее генетическое заболевание, характеризующееся поражением мозжечка. Данное заболевание характеризуется экспансией тринуклеотидных CAG-повторов в гене CACNA1A. При количестве менее 20 CAG-триплетных повторов заболевание исключается. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для данной формы СЦА не характерен феномен антиципации. Клинически проявляется прогрессирующей мозжечковой атаксией и симптомами нарушения работы мозжечка. Характеризуется более мягким течением по сравнению с другими формами СЦА.

### **Тест 01.02.15.810 Генодиагностика спиноцереbellарной атаксии 7 типа (ген ATXN7)**

Спиноцереbellарная атаксия 7 типа (СЦА7) - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением мозжечка и пигментной дегенерацией сетчатки глаза. Данное заболевание характеризуется экспансией тринуклеотидных CAG-повторов в гене ATX7. При количестве менее 34 CAG-триплетных повторов заболевание исключается. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, характерен феномен антиципации, количество повторов обратно пропорционально коррелирует со временем манифестации заболевания и прямо пропорционально с тяжестью его течения. В отличие от других форм СЦА, для СЦА7 считается специфическим симптомом дегенерация сетчатки. Помимо поражения сетчатки глаза, неврологические нарушения при СЦА7 сходны с таковыми при других формах СЦА.

### **Тест 01.02.15.815 Генодиагностика мозжечковых атаксий (СЦА1,2,3,6,7) и тест 01.02.15.1195**

#### **Редкие формы спиноцереbellарных атаксий (СЦА8,10,12,17, 36)**

Аутосомно-доминантные спиноцереbellарные атаксии (АДСЦА) представляют собой гетерогенную группу генетических нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся медленно прогрессирующей мозжечковой дисфункцией (проявляющейся атаксией, дизартрией, глазодвигательными нарушениями), а также различной комбинацией церебральных, экстрапирамидных, бульбарных, спинальных и периферических неврологических нарушений. На данный момент описано около 35 генетических форм АДСЦА. Большая часть СЦА являются болезнями экспансии нуклеотидных повторов (СЦА 1,2,3,6,7,8,10,12,17,36). Более 50% всех СЦА приходится на СЦА 1,2,3,6,7 типов. Более редкими формами являются СЦА 8,10,12,17,36 типов. Распространенность различных типов СЦА сильно варьирует от популяции к популяции. Проявления отдельных типов СЦА очень неспецифичны, и установление типа атаксии на основании клинических признаков и данных инструментального обследования невозможно. Единственным способом подтверждения типа СЦА является молекулярно-генетический анализ.

### **Тест 01.02.15.880 Генодиагностика синдрома тремора/атаксии (ген FMR1)**

Синдромом тремора/атаксии (СТА), ассоциированный с синдромом ломкой X-хромосомы– прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, развивающееся в позднем возрасте и связанное с экспансией CGG-тринуклеотидных повторов в 5-нетранслируемой области гена FMR1. Количество CGG-тринуклеотидных повторов менее 55 исключает заболевание. При СТА

наблюдается сильная корреляция фенотипа (уровень атрофии головного мозга, уровень когнитивных и психических нарушений, уровень моторных нарушений) и генотипа (т.е. размеру экспансии). Пенетрантность заболевания увеличивается с возрастом пациента и зависит от размера экспансии. Клинические проявления очень разнообразны: акционный тремор – постуральный и кинетический, мозжечковая атаксия, паркинсонизм, когнитивные и психиатрические нарушения, деменция, периферическая нейропатия, вегетативная дисфункция, очаги в средней ножке мозжечка или ствола мозга, очаги в белом веществе головного мозга, генерализованная атрофия головного мозга. Тест рекомендован пациентам с атипичными формами паркинсонизма и атаксии. Носительство экспансии, ассоциированной с СТА, связано с риском развития синдрома Мартина-Белла у последующих поколений, в связи с чем рекомендуется генотипирование членов семьи.

**Диагностика болезней моторных нейронов: боковой амиотрофический склероз, наследственные формы бокового амиотрофического склероза, болезнь Кеннеди, спинальная мышечная атрофия, спастическая параплегия Штрюмпеля**

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – тяжелое нейродегенеративное заболевание с поражением верхних и нижних моторных нейронов неясной этиологии. Чувствительность и специфичность критериев *El Escorial (1994)* и *Awaji-Shima (2008)* на начальных этапах развития бокового амиотрофического склероза (БАС) крайне низка. Использование тяжелых цепей нейрофиламентов в ликворе (**тест 01.02.15.1080**) в качестве биомаркера нейродегенерации при БАС позволяет не только объективизировать диагноз БАС, но и спрогнозировать течение болезни. Помимо исследования фрагментов нейрофиламентов (НФ) в ликворе, важным этапом диагностики БАС является проведение дифференциальной диагностики с рядом генетических патологий, а также проведение семейного консультирования и генотипирования на наследственные формы БАС. Упрощенным алгоритмом лабораторного обследования пациентов с симптомами болезни моторных нейронов является: 1. Исследование НФ в ликворе; 2. Генотипирование на болезни, имитирующие БАС – болезнь Кеннеди, спинальная мышечная атрофия, болезнь Штрюмпеля; 3. Исследование на мутации в генах SOD1 и C9orf72 для определения семейных форм БАС.

**Тест 01.02.15.1080 Тяжелые цепи нейрофиламентов в ликворе (оценка нейродегенерации)**

Для бокового амиотрофического склероза (БАС) характерно избирательное поражение центральных и периферических двигательных нейронов и разрушение нейронального цитоскелета. Структурную основу цитоскелета составляют нейрофиламенты (НФ). При БАС наблюдается патологическое накопление тяжелых цепей нейрофиламентов в аксонах нейронов и многократное повышение их концентрации в ликворе. Специфичность и чувствительность теста при определении этого биомаркера для ранних этапов болезни достигает 90%. Кроме этого, концентрация тяжелых цепей НФ коррелирует с количеством вовлеченных областей и скоростью прогрессии. Увеличение тяжелых цепей НФ в ликворе наблюдается при других неврологических состояниях, в том числе демиелинизации при РС, однако уровни повышения значительно ниже. Определение тяжелых цепей НФ в ликворе следует дополнять определением концентрации основного белка миелина (**тест 01.02.15.485**) Исследование рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на БАС.

**Тест 01.02.15.1145 Исследование SOD при боковом амиотрофическом склерозе (ген SOD1)**

Около 10% пациентов с БАС имеют семейный анамнез (семейный БАС – сБАС). У 12-23% пациентов с БАС и у 3% пациентов со спорадическим БАС имеется патологическая мутация в гене SOD1. Заболевание с мутацией в гене SOD1 наследуется по аутосомно-доминантному типу, то есть имеется 50% риска развития заболевания у потомков. Носительство мутаций в гене SOD1 ассоциировано с более быстрой прогрессией заболевания. Исследование рекомендуется проводить всем пациентам с БАС в целях семейного консультирования.

**Тест 01.02.15.860 Генодиагностика при наследственном БАС (ген C9orf72)**

Экспансия G4C2-повторов в гене C9orf72 на данный момент является наиболее частой генетической абберацией при семейной и спорадической форме БАС, при БАС/фронтотемпоральной деменции (ФТД) и при ФТД. Заболевание с мутацией в гене C9orf72 наследуется по аутосомно-доминантному типу, то есть имеется 50% риска развития заболевания у потомков. При семейной форме БАС данная мутация обнаруживается у 20-40% пациентов, при спорадической форме - у 7-12% пациентов, при семейной форме БАС/ФТД – у 72% пациентов. Носительство экспансии в гене C9orf72 ассоциировано с быстрой прогрессией и наличием дополнительных неврологических симптомов. Исследование следует проводить всем пациентам с БАС в целях семейного консультирования.



### **Тест 01.02.15.770 Генодиагностика болезни Кеннеди (ген AR)**

Спинальная и бульбарная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди) – наследственное заболевание, характеризующееся экспансией CAG-тринуклеотидных повторов в гене AR, располагающегося на X хромосоме и кодирующего андрогеновый рецептор (AR). Считается, что болезнь Кеннеди может наблюдаться только у мужчин, хотя были описаны случаи, когда экспансия CAG-повторов в гене AR приводила у женщин к появлению легкой симптоматики данного заболевания. Размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, уровнем пенетрантности и временем первых проявлений заболевания. Для БК характерна симптоматика поражения нижних моторных нейронов и снижения чувствительности AP. Исследование рекомендуется проводить всем пациентам с подозрением на БАС, поскольку болезнь Кеннеди имеет значительно лучший клинический прогноз.

### **Тест 01.02.05.310 Генодиагностика спинальной мышечной атрофии (гены SMN1 и SMN2)**

Спинальная мышечная атрофия (СМА), ассоциированная с геном SMN1, представляет собой заболевание, характеризующееся дегенерацией нижних моторных нейронов. Данная патология в 90-95% случаев вызывается гомозиготной делецией гена SMN1. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, то есть имеется 25% риска развития заболевания у потомков. Была обнаружена обратная корреляция между количеством копий SMN2 и тяжестью течения заболевания, а также возрастом манифестации. Для СМА характерна симптоматика поражения нижних моторных нейронов: прогрессирующая, симметричная слабость мышц проксимального отдела, атрофия мышц проксимального отдела. В редких случаях наличия гетерозиготной делеции SMN1 с яркой симптоматикой рекомендуется проводить секвенирование SMN1 гена (**мест 01.02.15.1530**).

### **Тест 01.02.05.305 Генодиагностика спастической параплегии Штрюмпеля (ген SPG4)**

Наследственная спастическая параплегия (НСП) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу нозологий, характеризующихся поражением верхних моторных нейронов, спастичностью и слабостью нижних конечностей. На сегодняшний день известен 41 ген, мутации в которых вызывают НСП. Заболевание может наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцеплено. Наиболее частой причиной развития НСП считают мутации в гене SPG4. Делеции и дупликации участков гена SPG4 считаются одной из распространенных генетических aberrаций, встречающихся при НСП. Мутации в описанном гене передаются аутосомно-доминантно, но тест не исключает другие формы параплегии.

**Диагностика миопатий:** *дистрофия Дюшенна и Беккера, миотонические дистрофии, окулофарингеальная миодистрофия, воспалительные миопатии, миастения гравис.*

Поражение нервно-мышечного аппарата может наблюдаться при ряде аутоиммунных заболеваний, воспалительных миопатиях, генетических нарушениях, а также метаболических и инфекционных заболеваниях.

**Воспалительные миопатии** представляют собой группу заболеваний, родственных системным заболеваниям соединительной ткани. Наиболее распространенными формами являются миозиты при системных заболеваниях соединительной ткани, дерматомиозит, миозит с тельцами включения, некротизирующая миопатия. АНФ отмечается у 50-70% пациентов с воспалительными миопатиями (**мест 01.02.15.005**), а выявление специфических **антинуклеарных антител** играет большое значение в диагностике и дифференциальной диагностике этих заболеваний. У пациентов с подозрением на воспалительные миопатии рекомендуется проведение исследования на антинуклеарные антитела и антитела к антигенам Mi-2, Ku, PM-Scl 75, PM-Scl 100 и антисинтетазные антитела (**мест 01.02.15.325**).

**Наследственные миопатии** являются генетически гетерогенной группой заболеваний, диагностика которых значительно затруднена сходством клинических проявлений разных генетических форм. Дистрофиопатии, обусловленные мутациями в гене дистрофина (DMD), являются сравнительно распространённой X-сцепленной наследственной патологией, которая клинически проявляется **дистрофией Дюшенна и Беккера**, а также кардиомиопатией. Исследование делеций и дупликаций гена DMD (**мест 01.02.15.1010**) следует включать в обследование пациентов с симптомами поражения проксимальных отделов мышечной системы (сходными с полимиозитом) и высоким уровнем КФК в сыворотке крови. При этом обнаружение поражения проксимальных или дистальных отделов мышечной системы с миотонией и системными нарушениями, такими как нарушение сердечной проводимости, сахарный диабет 2 типа, катаракта, является показанием к проведению у пациента исследования на миотоническую дистрофию 1 и 2 типов (**тесты 01.02.15.740 и 01.02.15.745**). Миопатиями также проявляется группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, обусловленной патологией генов митохондриальной ДНК (**мест 01.02.15.1300**).

При **миастении и миастеноподобных синдромах** нарушение нервно-мышечной передачи обусловлено аутоантителами, которые связываются с рецепторами нейромедиаторов, в частности, с

рецептором ацетилхолина и мышечно-специфической киназой (MuSK). При миастении и тимоме перекрестная реакция с миоэпителиальными клетками тимуса приводит к появлению антител к скелетным мышцам (тест 01.02.15.115). У пациентов с поздним птозом и миастеноподобным синдромом, у которых не было выявлено антител к ацетилхолиновому рецептору и MuSK, следует проводить исследование на окулофарингеальную миодистрофию (тест 01.02.15.1225) и миотоническую дистрофию 1 и 2 типов (тесты 01.02.15.740 и 745) в связи со схожестью их проявлений с миастенией. Заболевания щитовидной железы также требуют дифференциальной диагностики с миопатиями и миастенией, поскольку вызывают мышечную слабость и утомляемость, которые часто являются первым проявлением гипо- или гиперфункции щитовидной железы.

**Тест 01.02.15.325 Антитела при воспалительных миопатиях: антитела к Mi-2, Ku, PM-Sc1 75, PM-Sc1 100, антисинтетазные антитела (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ) и АНФ и анти-ЭНА**

Большинство воспалительных миопатий являются вторичными и возникают в рамках перекрестного синдрома с другими аутоиммунными (системными) заболеваниями: СКВ, склеродермой, болезнью Рейно, дерматомиозитом, смешанным заболеванием соединительной ткани. Обнаружение антинуклеарных антител указывает на ведущую причину заболевания.

Антигены	Заболевания	Антигены	Заболевания
Mi-2	Дерматомиозит	PM-Sc1 75/100	Полимйозит и склеродерма
Jo-1	Антисинтетазный синдром: фиброз легких, «рука механика»	SRP	Некротизирующая миопатия, поражение сердца
Ku	Полимйозит при СКВ	OJ, EJ, PL-7, PL-12	Антисинтетазный синдром

**Тест 01.02.15.1010 Генодиагностика мышечной дистрофии Дюшенна и Беккера (ген DMD)**

Дистрофинопатии (мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера) представляют собой спектр наследственных X-сцепленных заболеваний, вызываемых различными патологическими абберациями в гене DMD. Наиболее частыми мутациями являются делеции и дупликации участков гена DMD, которые выявляются в данном тесте. Хотя заболевание X-сцепленное и полностью проявляется только у мужчин, дистрофинопатия может манифестировать у 5-10% носителей мутации женского пола с мышечной слабостью, миалгией, судорогами и дилатационной кардиомиопатией. Тяжесть дистрофинопатий может варьировать от асимптоматического повышения креатинфосфокиназы или мышечных судорог с миоглобинурией, до развития классических синдромов, таких как мышечная дистрофия Беккера и Дюшенна. Исследование рекомендуется для пациентов с поражением мышц проксимальных отделов, повышением уровня КФК крови.

**Тест 01.02.15.745 Генодиагностика миотонической дистрофии 1 типа (ген DMPK)**

Миотоническая дистрофия 1 типа (МД1) – наследственная миотоническая миопатия, вызванная экспансией СТG-повторов в 3'-нетранспируемом участке DMPK гена. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Количество СТG-повторов менее 50 исключает заболевание. Для МД1 характерен феномен антиципации. Размер экспансии коррелирует с тяжестью симптоматики, уровнем пенетрантности и временем первых проявлений заболевания. Для МД1 характерны мышечные нарушения: миотония, слабость и атрофия дистальных мышц, а также системные проявления: субкапсулярная катаракта, нарушение проводимости сердца, сахарный диабет, алопеция и другие. Рекомендуется также проводить исследование у пациентов с поздним птозом.

**Тест 01.02.15.740 Генодиагностика миотонической дистрофии 2 типа (ген CNBP)**

Миотоническая дистрофия 2 типа (МД2) - наследственное мультисистемное заболевание, главным клиническим проявлением которого является миотония и мышечная слабость. Причиной развития МД2 является экспансия тетра nukлеотидного повтора CCTG в комплексе (TG)n(TCTG)n(CCTG)n в гене CNBP (ZNF9). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Длина комплекса (TG)n(TCTG)n(CCTG)n менее 176 исключает заболевание. Для МД2 не характерен феномен антиципации. Размер экспансии не коррелирует с тяжестью симптоматики, уровнем пенетрантности и временем первых проявлений заболевания. Для МД2 характерны мышечные нарушения (миотония, слабость и атрофия проксимальных мышц), а также системные проявления: субкапсулярная катаракта, нарушение проводимости сердца, сахарный диабет, алопеция и другие. Рекомендуется также проводить данное исследование у пациентов с поздним птозом.

**Тест 01.02.15.1225 Диагностика окулофарингеальной миодистрофии (поздний птоз)**

Окулофарингеальная миодистрофия (ОФМД) – наследственное нейромышечное заболевание с поздней манифестацией, характеризующееся увеличением количества GCN-повторов (N- A,T,G,C) в гене RABPN1. Заболевание проявляется двусторонним птозом, дисфагией, симметричной слабостью и атрофией поясно-конечностных мышц (проксимальная группа), атрофией мышц языка, слабостью

лицевых мышц. В связи со схожестью проявлений ОФМД и миастении рекомендуется выполнять данный тест у пациентов с подозрением на позднюю форму миастении.

#### **Тест 01.02.15.625 Антитела к ацетилхолиновому рецептору (ААхР)**

Антитела к ацетилхолиновому рецептору являются основным серологическим маркером генерализованной миастении и отмечаются у 70-80% пациентов с этим заболеванием. При окулярных формах миастении частота аутоантител падает до 15-25%. Поскольку аутоантитела уменьшают число доступных рецепторов к ацетилхолину, содержание антител прямо коррелирует с тяжестью симптоматики. Антитела к АхР могут сопровождаться антителами к скелетным мышцам у больных с тимомой.

#### **Тест 01.02.15.115 Антитела к скелетным мышцам (АСМ)**

Антитела к скелетным мышцам отмечаются у 10-15% больных с классической миастенией, при паранеопластической миастении и на фоне тимомы встречаются у 70-80% пациентов. Выявление антител к скелетным мышцам в молодом возрасте (моложе 45 лет) может быть показанием для КТ средостения. В пожилом возрасте могут выявляться у лиц без признаков миастении и тимомы.

#### **Тест 01.02.15.935 Антитела к мышечно-специфической киназе (анти-MUSK)**

Мышечно-специфическая киназа (MuSK) представляет часть комплекса аргининового рецептора, который участвует в формировании зрелого нервно-мышечного синапса. Антитела к MuSK обнаруживаются в сыворотке пациентов у 40-45% пациентов с генерализованной миастенией, у которых не было обнаружено антител к ацетилхолиновому рецептору. У пациентов с миастенией, положительных по аутоантителам к MuSK, чаще всего женщин, может развиваться краниальная и бульбарная форма миастении. Тест рекомендуется проводить при подозрении на миастению совместно с тестом на антитела к ацетилхолиновому рецептору.

#### **Тест 01.02.15.275 Антитела к тиреопероксидазе**

Антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) встречаются как при аутоиммунном тиреоидите, так и при ДТЗ. Анализ результатов теста должен включать оценку гормонального статуса, так как антитела встречаются у 3-6% здоровых женщин без признаков тиреоидита. При выявлении антител к ТПО при нормальном уровне гормонов ежегодный риск развития тиреоидита составляет 2-4%. Антитела к ТПО являются одними из наиболее частых аутоантител у человека.

#### **Тест 01.02.15.270 Стимулирующие антитела к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ), тест второго поколения**

Антитела к рТТГ - это гетерогенное семейство антител, которое подразделяют на стимулирующие и блокирующие антитела. Тест выявляет стимулирующие антитела за счет конкурентного взаимодействия с моноклональным антителом М22. Данные аутоантитела позволяют диагностировать болезнь Грейва, включая ДТЗ и офтальмопатию, которая встречается у 2% женской популяции. Проходя через плаценту аутоантитела обуславливают врожденный тиреотоксикоз новорожденного. Кроме этого, тяжелый гипертиреоз может привести к гипертиреоидной миопатии, проявляющейся мышечной слабостью и мышечной дистрофией.

**Диагностика аутоиммунных и наследственных полиневритов и полинейропатий:** *болезнь Шарко-Мари-Тута, синдром Гийена-Барре, полирадикулонейропатии, парапротеинемический полиневрит, криоглобулинемия, гранулематозные васкулиты, спондилоартриты, полиневриты при эндокринопатиях и аутоиммунном гастрите.*

Причиной развития полинейропатии, полирадикулонейропатии или мононеврита могут быть наследственные, аутоиммунные, паранеопластические, метаболические и инфекционные заболевания. В связи с этим этиологический диагноз полинейропатий обычно затруднен.

Генетические аберрации в генах, кодирующих белки миелиновой оболочки, цитоскелета нейронов и цитоплазматической мембраны, вызывают различные типы моторно-сенсорной полинейропатии. Нужно отметить, что наследственные полинейропатии являются одной из ведущих причин поражения периферических нервов. Делеция и дупликация гена PMP22 при **болезни Шарко-Мари-Тута 1А** считается наиболее частой мутацией, встречающейся у пациентов с наследственными полинейропатиями. В связи с этим у всех пациентов с симптомами хронической моторно-сенсорной полинейропатии, а также у пациентов с фокальными параличами и хронической сенсорной нейропатией рекомендуется проведение **теста 01.02.15.765**. Острые и хронические

**воспалительные полинейропатии** являются аутоиммунными заболеваниями, при которых наблюдается синтез аутоантител к ганглиозидам миелиновой оболочки и перехватам Ранвье. Разрушение миелиновой оболочки приводит к выраженным двигательным нарушениям. В сенсификации к антигенам ганглиозидов виновата перекрестная иммунная реакция с липополисахаридами бактерий ЖКТ, в частности рода *Campylobacter*. Олигоклональный IgG также обычно выявляется при воспалительных аутоиммунных полинейропатиях, и так как нарушается

проницаемость гематоэнцефалического барьера, то олигоклональный IgG отмечается и в сыворотке и в ликворе. Полинейропатия является распространенным симптомом системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов сосудов крупного, среднего и мелкого калибра. В связи с этим исследование на АНФ и ЭНА, АНЦА, антитела к эндотелию и на гипокомplementемический васкулит рекомендуется проводить у всех пациентов данной группы. Алгоритмы обследования на системные заболевания соединительной ткани и васкулиты описаны в соответствующих разделах.

**Аутоиммунный гастрит** - основная причина В12 дефицита, неврологическим проявлением которого является сенсорная полинейропатия и подострая комбинированная дегенерация спинного мозга.

Моноклональные гаммапатии с синтезом парапротеина составляют по разным оценкам 15-20% всех случаев воспалительных полиневритов, при этом частота негематологической парапротеинемии в возрасте 65 лет составляет около 10%. МАG-ассоциированная полинейропатия является распространённым состоянием у пожилых людей с моноклональной гаммапатией неясной значимости (MGUS). Также полинейропатия является проявлением РОEMS синдрома, для которого также характерна моноклональная продукция иммуноглобулинов. В обоих случаях лабораторное подтверждение диагноза основывается на проведении электрофореза сыворотки крови, определения М-пика и типировании гипергаммаглобулина (**тест 01.02.15.421**).

Боли в спине и корешковый синдром может быть одним из первых проявлений множественной миеломы. Детекция парапротеина (М-пика) с использованием иммунофиксации, а также **белка Бенс-Джонса** (**тесты 01.02.15.640/645**) в моче позволяет подтвердить диагноз миеломной болезни. При корешковом синдроме и болях в спине также показано проведение типирования HLA-B27, для подтверждения диагноза спондилоартропатии (**тест 01.02.15.307**). Аутоиммунный атрофический гастрит накапливается в популяции и отмечается у 2-3% лиц старше 60 лет, что делает его основной причиной дефицита витамина В12 в популяции. При наличии полинейропатии и макроцитарной анемии показано проведение серологического обследования на антитела к фактору Кастла и париетальным клеткам желудка (**тест 01.02.15.610**).

**Тест 01.02.15.765 Генодиагностика болезни Шарко-Мари-Тута 1А и наследственной нейропатии с подверженностью к параличу от сдавления (PMP22)**

Наследственная периферическая невропатия, болезнь Шарко-Мари-Тута (БШМТ) - представляет собой генетически и клинически гетерогенную группу наследственных моторно-сенсорных полинейропатий. В 60-70% случаев причиной БШМТ является гетерозиготная дупликация региона ДНК на длинном плече 17 хромосомы, в который входит ген PMP22, кодирующий периферический миелиновый белок. Этот дефект вызывает развитие БШМТ 1А типа, который характеризуется демиелинизацией периферических нервов и полиневритом. При дупликации гена PMP22 БШМТ обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако в 10% случаев возникает de novo. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, и часто клинически дифференцировать БШМТ от других причин полинейропатий без генодиагностики невозможно. Другой генетический дефект этого же гена, а именно делеция гена PMP22 вызывает наследственную невропатию с подверженностью параличу от сдавления (ННППС). У 20% всех случаев ННППС делеция PMP22 возникает de novo. ННППС с делецией гена PMP22 наследуется по аутосомно-доминантному типу, то есть имеется 50% риска развития заболевания у потомков. Для ННППС характерна гетерогенность клинических проявлений, варьирующих от фокальных эпизодов компрессионной нейропатии до проявлений хронической воспалительной полинейропатии и синдрома Гийена-Барре. В связи с высокой вариабельностью и высокой распространенностью PMP22-ассоциированных заболеваний рекомендуется проводить данное исследование у всех пациентов с моторно-сенсорной полинейропатией.

**Тест 01.02.15.1315 Антитела к GM1 ганглиозиду – высококачественный ИФА метод**

Синдром Гийена-Барре и, схожие с ним по клинике моторный полирадикулоневропатии, связаны с появлением антител к GM1 ганглиозиду, которые можно обнаружить у 20—70% с этим заболеванием в зависимости от формы заболевания. Метод высококачественного ИФА анализа позволяет выявлять антитела классов IgG и IgM, направленные против GM1 ганглиозида.

**Тест 01.02.15.620 Иммуноблот антител к ганглиозидам (Сульфатидам, GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b) классов IgG/IgM**

Ганглиозиды представляют гликолипиды миелиновой оболочки периферических нервов. Черепно-мозговые нервы и корешки спинного мозга содержат уникальный набор ганглиозидов, которые становятся мишенями иммунной системы при развитии ряда воспалительных полирадикулоневропатий и полиневритов с поражением черепно-мозговых нервов. Иммуноблот позволяет определять антитела к 12 антигенам классов IgG/IgM, что позволяет проводить дифференциальную диагностику основных форм полирадикулоневропатий.

Антигены	Заболевания	Антигены	Заболевания
GM1-4; GD1a,b; GT1a,b	с-м Гийена-Барре, мультифокальная моторная невропатия (MMN), острая моторная аксональная невропатия (AMAN)	GQ1b, GT1a Сульфатиды GD1b, GD3 GM2-3, GD1a,b	с-м Миллера-Фишера Моноклональная нейропатия Сенсорная невропатия Хронич. воспалит. невропатия

**Тест 01.02.15.695 Определение антител к миелину**

Миелин представляет собой комплекс белков и гликолипидов, окружающих быстрые нервные волокна в ЦНС и периферическую нервную систему. Миелин является мишенью ряда воспалительных процессов с поражением ЦНС и ПНС. Основным компонентом миелина является белковый комплекс миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG) и сульфогликуронил-параглобозида (SGPG). Антитела к MAG и SGPG отмечаются при преимущественной сенсорных парапротенических демиелинизирующих полинейропатиях.

**Тест 01.02.15.1325 Антитела к сульфогликуронил-параглобозиду (SGPG)**

Гликолипид SGPG является основной мишенью антител класса IgG при парапротенических демиелинизирующих полинейропатиях (IgM). При этих состояниях целесообразно проводить исследование парапротенинов (**тест 01.02.15.421**), антител к миелину (**тест 01.02.15.695**).

**Тест 01.02.15.307 Типирование HLA-B27 с помощью метода ПЦР**

К HLA-B27-ассоциированным спондилоартропатиям относятся болезнь Бехтерева, реактивный артрит, псориатический артрит, артрит при воспалительных заболеваниях кишечника. Основным синдромом спондилоартропатий являются воспалительные боли в спине, которые объясняются корешковым синдромом, ассоциированным с воспалительным процессом межпозвоночных суставов и сакроилеитом. Ген HLA-B27 отмечается у 80-100% больных со спондилоартритами, и только у 6-7% в общей популяции. Исследование рекомендуется у пациентов с воспалительным характером болей в нижней части спины и корешковым синдромом.

**Тест 01.02.15.421 Скрининг парапротениемий методом иммунофиксации сыворотки**

Проведение данного исследования позволяет выявить моноклональную фракцию и с помощью денситометрического измерения рассчитать количественное содержание парапротенина в сыворотке. Этот тест рекомендован как для скрининга парапротениемий (множественная миелома, МГНЗ, тлеющая миелома, POEMS синдром, некоторые лимфомы) у пациентов с симптомами парапротениемии (боли в костях, патологические переломы позвонков, лихорадка, повышенное СОЭ, нарушение функции почек, полинейропатия и т.д.). Комбинированный скрининг парапротенинов в сыворотке и моче (**тест 01.02.15.651**) позволяет проводить раннее выявление миеломы и гемабластозов. При выявлении парапротенина может быть рекомендовано дообследование с помощью развернутой иммунофиксации (**тест 01.02.15.655**).

**Тест 01.02.15.341 Свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда в сыворотке с расчетом индекса каппа/лямбда**

Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов являются фрагментам полных молекул иммуноглобулинов, однако они синтезируются с избытком и попадают в кровь. Увеличение продукции СЛЦ каппа- и лямбда- типов возникает в большинстве случаев острого и хронического воспаления. На фоне парапротениемии, однако, наблюдается рестрикция синтеза, т.е. преимущественно синтезируется только каппа- СЛЦ или только лямбда-СЛЦ. Чтобы оценить диспропорцию синтеза используется индекс концентраций каппа/лямбда, который указывает, какая из цепей синтезируется с избытком. Значительное изменение индекса указывает на парапротениемию, которая, в ряде случаев, возникает без синтеза полных молекул иммуноглобулинов. СЛЦ часто вызывают поражение почек, полинейропатию, а также амилоидоз.

**Тест 01.02.15.331 Панель полиневритов (Парапротенин скрин, АНФ, АНЦА, ЭНА, ганглиозидные антитела)**

Комбинированный тест на полиневриты позволяет подтвердить наиболее частые причины поражения нервов воспалительного генеза, такие как системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты, острые и хронические воспалительные полинейропатии, связанные с анти-ганглиозидными антителами.

**Тест 01.02.15.1605. Генодиагностика транстретинового амилоидоза (ген TTR)**

Транстретиновый амилоидоз (ATTR, ТТР-амилоидоз) - наиболее распространенная форма наследственного (семейного) амилоидоза, возникающего вследствие носительства патогенного варианта гена TTR, кодирующего белок транстретин (транспортный белок плазмы крови). Наиболее распространенными клиническими формами ТТР-амилоидоза являются поражение сердца с развитием рестриктивной кардиомиопатии и амилоидная полинейропатия. Данный тест направлен на выявление мутаций в 2, 3, 4 экзонах гена TTR. Целесообразно сочетать генотипирование TTR с

исследованием мазка подкожного жира (**тест 01.02.15.360**), кроме того при подозрении на первичный амилоидоз рекомендовано исследование свободных легких цепей (**тест 01.02.15.341**).

**Тест 01.02.15.150 Определение криоглобулинов с активностью ревматоидного фактора**

Криоглобулины отмечаются при криоглобулинемических васкулитах (криоглобулинемиях). Выделяют простую криоглобулинемию, при которой криоглобулины представлены моноклональными иммуноглобулинами одного класса. При смешанной криоглобулинемии в составе криопреципитата обнаруживаются иммуноглобулины двух классов, из которых один имеет активность РФ. В результате данного теста исследуется наличие криоглобулинов, оценивается криокрит (% от объема сыворотки) и активность РФ в преципитате. Для корректного обследования необходимо обратить внимание на строгие температурные условия взятия крови и доставки биоматериала в лабораторию. Все варианты иммунокомплексных васкулитов обычно сопровождаются активацией комплемента по классическому пути с развитием гипокомплементемии (**тест 01.02.15.715**).

**Диагностика сосудистых и коагулологических нарушений: церебральная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ/CADASIL), болезнь Фабри, синдром гипервязкости крови, генетика тромбофилий и фолатного цикла, антифосфолипидный синдром, диагностика гиперлипидемий**

Раннее ишемическое поражение головного мозга (до 50 лет) часто ассоциировано с наследственными и иммуно-опосредованными нарушениями коагуляции. При антифосфолипидном синдроме (АФС) наблюдается синтез **антифосфолипидных аутоантител**, нарушающих нормальное функционирование каскадов коагуляции. В лабораторную часть клинико-лабораторных критериев АФС (Muakis et al. 2006) входит ВАК, антитела к кардиолипину (АКЛ) классов IgG и IgM (**тест 01.02.15.145**), а также выявление антител к основному белковому ко-фактору - бета-2 гликопротеину (**тест 01.02.15.225**). Мутации генов белков протромбина, фактора V, а также метилентетрагидрофолатредуктазы являются причиной развития тромбозов ЦНС. Исследования на данные мутации (**тесты 01.02.15.1190 и 01.02.05.270**) рекомендованы всем пациентам с ишемическим поражением головного мозга, возникшим до 50-55 лет.

Лейкоареоз на МРТ, микрососудистое ишемическое поражение головного мозга и мигренозные головные боли являются показанием для проведения исследования на синдром ангиопатии ЦАДАСИЛ/CADASIL (**тест 01.02.05.335**). Также множество разнообразной патологии ЦНС отмечается при группе митохондриальных заболеваний, связанных с дефектами генов митохондрий (**тест 01.02.15.1300**). Несмотря на то, что классические проявления X-сцепленной **болезни Фабри** наблюдаются у пациентов мужского пола, носительство мутаций в гене GLA у женщин проявляется симптомами ишемического поражения головного мозга и нефропатии (**тест 01.02.15.1150**).

**Тесты 01.02.05.335 Генодиагностика ангиопатии ЦАДАСИЛ (2-6, 11 экзоны гена NOTCH)**

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) представляет собой наиболее частую причину наследственных инсультов и сосудистой деменции у взрослых. Считается, что в европейской популяции распространенность носителей патогенных мутаций в гене NOTCH3 составляет 1-2:1000. Этиологической причиной развития ЦАДАСИЛ являются мутации в гене NOTCH3, которые приводят к появлению нечетного количества остатков цистеина в пределах внеклеточного домена рецептора элидермального фактора роста. Это меняет структуру сосудистой стенки с развитием характерной артериопатии. Для ЦАДАСИЛ характерны мигренозно-подобные боли с аурой и мигрени без ауры, транзиторные ишемические атаки подкорковых регионов головного мозга, когнитивные нарушения, деменция, лакунарные ишемические инсульты, лейкоареоз на МРТ. Часто расположение сосудистых очагов может имитировать характерную локализацию очагов при рассеянном склерозе, что значительно усложняет дифференциальный диагноз данных пациентов.

**Тест 01.02.15.1300 Развернутая диагностика митохондриальных заболеваний (MELAS, MERRF, прогрессирующая офтальмоплегия, с-м Кернса-Сейра, нейропатия Лебера)**

Клинические проявления данных заболеваний могут сильно варьировать и быть очень неспецифичными, а исследуемые мутации могут вызывать симптоматику, которая не вписывается в приведенные синдромы. Так MELAS синдром сопровождается миопатией, инсультами, нарушениями слуха, MERRF синдром проявляется эпилепсией, миопатией, деменцией, нарушениями слуха и зрения, синдром Кернса-Сейра- опальмоплегией и ретинопатией, миопатией, эндокринными нарушениями, а оптическая нейропатия Лебера клинически напоминает рассеянный склероз.

**Тест 01.02.15.1150 Генотипирование при болезни Фабри (ген GLA)**

Болезнь Фабри представляет собой X-сцепленное заболевание, при котором мутации в гене GLA снижают активность фермента альфа-галактозидазы А. Классическая форма развивается у мужчин и характеризуется акропарестезией, ангиокератомами, выраженным нарушением работы почек,

офтальмологическими, кардиологическими и неврологическими нарушениями. У гетерозиготных носителей мутаций женского пола наблюдается легкая форма болезни Фабри, проявляющаяся хронической болезнью почек, ишемическими нарушениями головного мозга, а также гипертрофией левого желудочка. Рекомендуется проведение исследования у родственников.

#### **Тест 01.02.15.870 Диагностика синдрома гипервязкости**

Вязкость крови может повышаться при увеличении числа форменных элементов (полицитемии, и лейкомиях) и увеличении вязкости плазмы крови вследствие увеличения концентрации белка при миеломе и макроглобулинемии Вальдестрема. Характерная триада синдрома гипервязкости крови включает кровотоковость слизистых, нарушение зрения вплоть до утраты и неврологическую симптоматику от головных болей до атаксии. Также часто отмечается сердечная недостаточность, отдышка, анорексия. Выявление синдрома гипервязкости необходимо включать в обследование пациентов пожилого возраста с головными болями, слепотой и рецидивирующими ТИА.

#### **Тест 01.02.05.270 Генодиагностика тромбофилий с развернутой интерпретацией (гены плазменного гемостаза: фибриноген, фактор V (Leiden), протромбин (фактор II), фактор VII, фактор XIII; гены сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: ITGA2, ITGB3, PAI)**

Комплексный тест выявления наследственной предрасположенности к тромбозу. Вероятность тромбозов значительно повышена при гомозиготном и гетерозиготном носительстве аллельных форм генов фактора V (Leiden) и протромбина (G20210A), несколько выше при наличии двух и более других минорных мутаций в гетерозиготном или гомозиготном состоянии. Результат теста предоставляется с развернутой интерпретацией для анализа риска тромбозов.

#### **Тест 01.02.15.1190 Генодиагностика нарушений фолатного цикла (гены MTHFR, MTR и MTRR)**

Врожденные особенности генов фолатного цикла приводят к гипергомоцистеинемии, патологическому состоянию с повышенным содержанием гомоцистеина в крови, ранним атеросклерозом, предрасположенностью к тромбозам, риском раков (аденокарциномы кишки и рака молочной железы), патологии беременности (незаращению нервной трубки плода), высокому риску побочных эффектов метотрексата, как препарата влияющего на метаболизм фолиевой кислоты. Поскольку распространенность гипергомоцистеинемии в популяции составляет 5%, а среди больных с симптомами атеросклеротического поражения сосудов 13-47%, генетическое обследование имеет большое значение для выявления лиц с высоким риском развития инсультов и инфарктов.

#### **Тест 01.02.05.720 Генотипирование недостаточности системы антикоагулянтов при тромбофилиях (частые мутации генов протеина С, протеина S, антитромбина III)**

Антитромбин III, протеин С и протеин S являются естественными антикоагулянтами, предотвращающими избыточное тромбообразование. Наследственный дефицит этих факторов может приводить к развитию тромбофилии (склонности к тромбообразованию) и тромбозам. Популяционная частота патогенных вариантов генов достигает 2-4%, и может объяснять до 15% случаев спонтанных и рецидивирующих тромбозов глубоких вен у лиц молодого и среднего возраста.

#### **Тест 01.02.05.725 Генотипирование панели генов клонального гемопоэза при тромбофилиях (частые мутации генов JAK-2, CALR, MPL)**

Мутации стволовых клеток гемопоэза приводят к формированию эссенциального эритроцитоза (JAK-2) и тромбоцитоза (MPL/CALR), что приводит к повышенному риску ряда гематологических неоплазм, миелофиброза, а также значительно повышает риск артериальных и венозных тромбозов. Эпидемические данные указывают на сравнительно высокую популяционную частоту патологии.

#### **Тест 01.02.15.225 Антитела к бета-2 гликопротеину**

При антифосфолипидном синдроме (АФС) наиболее часто выявляются антитела к бета-2 гликопротеину, которые могут использоваться для диагностики первичного антифосфолипидного синдрома. При скрининге применение этого теста представляет наиболее быстрый и удобный метод выявления больных с АФС. Этот тест рекомендуется использовать совместно с **тестом**

**01.02.15.145** для постановки критерияльного диагноза АФС. Может использоваться комбинированный тест, который выявляет все серологические маркеры – **тест 01.02.15.240**

#### **Тест 01.02.15.145 Антитела к кардиолипину классов IgG и IgM (АКЛА)**

Увеличение содержания любого из классов иммуноглобулинов АКЛА свидетельствует о риске или наличии АФС. Риск тромбоза повышается с увеличением содержания антител (высокие титры). Для подтверждения диагноза АФС необходимо показать персистенцию антител в течении 3-х месяцев. Антикардиолипиночные антитела перекрестно реагируют с мембранами тромбоцитов и отмечаются при тромбоцитопении (**тест 01.02.15.487**). Так как АКЛА выявляются у 20-30% пациентов с СКВ, обнаружение АКЛА может использоваться в диагностике этого заболевания. У многих больных со «вторичным АФС» на фоне АКЛА отмечается АНФ, поэтому рекомендуется сочетать определение АКЛА и АНФ (**тест 01.02.15.235**) или АКЛА, анти-бета2 и АНФ (**тест 01.02.15.240**).

### **Тест 01.02.15.875 Иммуноблот антифосфолипидных антител классов IgG и IgM**

Иммуноблот выявляет 10 разновидностей антифосфолипидных антител классов IgG и IgM, включая антитела к кардиолипину, антитела к аннексину и протромбину, а также отрицательным фосфолипидам (фосфатидиловой кислоте, фосфатидилглицеролу, фосфатидилсерину, фосфатидилолину, фосфатидинозитолу и фосфатидилэтаноламину). Таким образом, с помощью иммуноблота можно исследовать 20 отдельных видов антифосфолипидных антител. Риск развития тромбоза нарастает с увеличением числа положительных реакций. Выявление трех и более аутоантител с помощью иммуноблота позволяет говорить о высоком риске тромбоза.

### **Тест 01.02.15.1165 Электрофорез липидов с комплексным типирование дислипидемий**

Липопротеины (ЛП) – это макромолекулярные комплексы, которые переносят плохо растворимые липиды (триглицериды, холестерин и жирорастворимые витамины). Выделяют следующие основные фракции ЛП: ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП, Lp(a) и хиломикроны. Нарушение общего содержания триглицеридов и холестерина, а также нарушение их распределения в составе ЛП лежит в основе первичных и вторичных гиперлипидемий. Метод электрофореза основан на прямом исследовании всех основных фракций липидов путем биохимической окраски триглицеридов и холестерина липидных фракций. Он позволяет проводить **определение типа гиперлипидемии по Фредериксону/ВОЗ**, в то время как популярные биохимические методы (т.н. липидограмма) представляют лишь расчетные значения, при этом обладающие значительной погрешностью. В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ 2023 года по диагностике и ведению гиперлипидемий для генодиагностики наиболее частой семейной гиперхолестеринемии следует проводить **полногеновый NGS-анализ генов LDLR, APOB, PCSK, LDLRAP1 (mescm 01.02.05.710)**. Для мониторинга эффективности гиполипидемической терапии рекомендуется использовать **mescm 01.02.15.700** который позволяет выявить непереносимость ингибиторов HGM-CoAR (статинов).

**Диагностика отставания в развитии детей и подростков: синдромальное и несиндромальное отставание развития, неонатальная патология, синдром Мартина-Белла, синдром Ретта эпилепсии детского возраста, целиакия.**

Распространенность задержки общего развития (ЗОР) и отставания умственного развития (ОУР) у детей составляет около 1-2% в популяции, что делает их значимой социальной проблемой. В 40-60% случаев ЗОР и ОУР являются симптомами широкого спектра генетических заболеваний. В зависимости от наличия сопутствующих проявлений ЗОР и ОУР делят на **несиндромальную форму задержки развития** (наличие только симптоматики ЗОР и ОУР) и **синдромальную форму задержки развития** (наличие дисморфизмов, пороков развития, нарушения функции различных органов и систем, др.). Наиболее частыми генетическими аберрациями, характерными для синдромальных форм являются хромосомные аномалии (трисомия по 21, 18, 13 хромосоме и изменение числа копий X хромосом), а также микроделеционные и микродупликационные синдромы. Таким образом, при синдромальной задержке развития первым этапом лабораторного скрининга пациентов рекомендуется проводить комплексное генетическое обследование на основные формы анеуплоидий (**mescm 01.02.05.330**) и микроделеции/микродупликации хромосом (**mescm 01.02.05.300**). При отрицательном результате на первичный генетический скрининг рекомендуется проведение исследования на распространенные моногенные причины синдромальных форм. Для лиц мужского пола наиболее частой моногенной причиной задержки развития является синдром Мартина-Белла (**mescm 01.02.15.880**). У девочек наиболее частой моногенной причиной развития является синдром Ретта, ассоциированный с мутациями в гене MECP2 (**mescm 01.02.05.290**).

Синдромы, ассоциированные с изменением числа X-хромосом, также являются частой причиной нарушения развития (**mescm 01.02.05.295**). Целиакию относят к наиболее частым аутоиммунным причинам низкого роста и задержки физического развития. Это аутоиммунное заболевание сопровождается аутоантителами к тканевой транслглутаминазе IgA (**mescm 01.02.15.221**) и развивается у лиц с предрасположенностью, обусловленной HLA DQ2/DQ8 (**mescm 01.02.15.431**).

### **Тест 01.02.05.330 Молекулярный скрининг хромосомных аномалий**

Структурные и количественные аномалии хромосом (субтеломерные делеции, трисомия 21, 18, 13 хромосомы) представляют собой одну из главных причин отставания в развитии. К субтеломерным аберрациям относят микродупликацию (увеличение числа субтеломерного региона), микроделеции (уменьшение числа субтеломерного региона) и несбалансированные транслокации между двумя хромосомами. Также тест выявляет синдром Дауна (трисомия 21 хромосомы), синдром Эдвардса (трисомия 18 хромосомы) и синдром Патау (трисомия 13 хромосомы). Исследование структурных и количественных аномалий хромосом является одним из этапов диагностики отставания в развитии.



### **Тест 01.02.05.300 Молекулярный скрининг на микроделеции/микродупликации хромосом**

Микродупликационные/микроделеционные синдромы (ММС) - представляют собой гетерогенную группу генетических нозологий (30 форм), характеризующихся изменением количества копий участка хромосом. Синдромы данной группы чаще всего характеризуются нарушением когнитивных функций, задержкой речевого развития и задержкой роста, различного рода стигмами, дисморфизмами и мальформациями, затрагивающими широкий спектр систем и органов. Синдромы ММС являются главной причиной синдромального и несиндромального отставания при нормальном кариотипе.

### **Тест 01.02.15.880 Генодиагностика синдрома Мартина-Белла (ломкая X-хромосома)**

Синдром ломкой X-хромосомы или синдром Мартина-Белла (СМБ) – наследственное заболевание, являющееся наиболее частой причиной нарушения интеллектуального развития у мальчиков. Данное заболевание характеризуется экспансией тринуклеотидных CGG-повторов в 5-нетранслируемом участке FMR1 гена. Увеличенное количество повторов приводит к aberrантному паттерну метилирования промоторной зоны FMR1 гена, что приводит к блокированию синтеза мРНК белка FMRP. Заболевание характеризуется умственной отсталостью, задержкой физического развития и рядом соматических патологий. СМБ – это X-сцепленное заболевание, которое наследуется по аутосомно-доминантному типу, то есть имеется 50% риска наследования данного заболевания от больной матери. Определение экспансии и измененного паттерна метилирования промотора гена FMR1 подтверждает диагноз СМБ. Исследование рекомендуется всем пациентам мужского пола с синдромальной и несиндромальной формой отставания развития.

### **Тест 01.02.05.290 Генодиагностика синдрома Ретта (ген MECP2)**

Классическая форма синдрома Ретта представляет собой генетическое X-сцепленное заболевание психомоторного развития, и считается распространенной моногенной причиной отставания в развитии у девочек. Заболевание ассоциировано с различными видами мутаций в гене MECP2. Синдром Ретта задержкой в развитии на 18-ом месяце жизни, за которым следует резкое ухудшение моторных и языковых функций ребенка, а также судорожные припадки. Примерно 99,5% мутаций в гене MECP2 возникают de novo. Редко патологическая мутация может передаваться от носителя-матери, у которой симптомы заболевания либо отсутствуют, либо сглажены. Исследование рекомендуется всем пациентам женского пола с отставанием развития и судорожным синдромом.

### **Тест 01.02.05.705 Генодиагностика фенилкетонурии (ген PAH)**

Исследование позволяет выявлять наиболее распространенные патогенные варианты *p.Arg408Trp* и *p.Arg261Gln* в гене PAH, ассоциированные с фенилкетонурией. Данный тест позволяет не только подтверждать диагноз, но и выявлять случаи носительства патогенных вариантов для целей преконцептивного (прегравидарного) скрининга.

### **Тест 01.02.05.295 Молекулярное исследование числа X-хромосом**

Изменения количества хромосом представляют собой частые хромосомные аномалии, к которым относятся такие заболевания, как синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера и синдром тройной X-хромосомы. Исследование рекомендуется проводить мужчинам и женщинам с подозрением на отставание развития и бесплодие.

### **Тест 01.02.15.1470 Генодиагностика наследственной нейросенсорной тугоухости (гены GJB2, GJB3, GJB6, POU3F4, WFS1)**

Наиболее частой формой X-сцепленной нейросенсорной тугоухости является тип DFNX2 (50% всех случаев), ассоциированный с мутациями в гене POU3F4. Симптомы DFNX2 проявляются не только у мужчин, но и у женщин, но в более легкой форме. Патогенные варианты в генах GJB2 (DFNB1), GJB3, GJB6 связаны с аутосомно-рецессивной формой наследственной нейросенсорной тугоухости. Редко мутации в гене GJB2 могут вызывать аутосомно-доминантную форму несиндромальной тугоухости (DFNA3). Гетерозиготные патогенные варианты в гене WFS1 ассоциированы аутосомно-доминантными формами нейросенсорной тугоухости с характерной низкочастотной формой тугоухости (DFNA6/14/38). Гомозиготные патогенные варианты в данном гене вызывают редкое состояние синдром Вольфрама 1 типа.

### **Тест 01.02.15.1635 Фармакогенетика метаболизма ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина; 01.02.15.1630 Фармакогенетика скорости метаболизма трициклических антидепрессантов (гены CYP2D6, CYP2C19) с разрезанным заключением**

Печеночная система эндогенной детоксикации цитохрома р450 участвует в метаболизме большинства экзогенных химических субстанций (ядов, промышленные загрязнители и фармакологические препараты), которые попадают в наш организм. Они кодируются генами CYP2D6 и CYP2C19, которые имеют выраженный полиморфизм, позволяющий определить лиц с нормальной, сниженной, низкой и ультравысокой скоростью метаболизма. Фармакогенетическое исследование проводится по рекомендациям международной панели экспертов *CPIС 2015*, которая определяют

переносимость и рекомендуемые дозировки антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Тестирование рекомендуется проводить перед планированием фармакотерапии депрессии.

**Лабораторная диагностика офтальмологических заболеваний:** аутоиммунные увеиты, нарушение гемодинамики сосудов сетчатки и коагулопатии, ретробульбарный неврит, эндотелиальная дистрофия Фукса.

В основе патогенеза офтальмологических заболеваний могут лежать различные генетические нарушения, аутоиммунные процессы, инфекционные агенты, нарушения свертывания крови и гиперкоагуляция, онкологические состояния. Исследование лабораторных маркеров является важным компонентом обследования больных с различными офтальмологическими синдромами.

**Аутоиммунный увеит** или *синдром «красного глаза»* характеризуется воспалительным процессом сосудистой оболочки глаза. В зависимости от поражения структур сосудистой оболочки его делят на передний, промежуточный, задний и панувеит. Наиболее частыми причинами развития увеита являются системные аутоиммунные заболевания. Системная красная волчанка (тема 01.02.15.230) и синдром Шегрена (темы 01.02.15.015 и 01.02.15.165), помимо ксерофтальмии, часто характеризуются «синдромом красного глаза». Исследование АНФ и ЕНА позволяет исключить большинство системных аутоиммунных заболеваний (тема 01.02.15.245). Увеит является одним из важных симптомов HLA-B27-ассоциированных и HLA-B51-ассоциированных заболеваний (тема 01.02.15.1335). Для болезни Бехчета, ассоциированной с HLAB51 генотипом (тема 01.02.15.1185), более характерно тяжелое поражение сосудистой оболочки глаз. Промежуточный и задний увеит характерен для некоторых гранулематозных заболеваний, таких как саркоидоз (тема 01.02.15.370) и хронический боррелиоз (тема 01.02.15.1035).

**Нарушение гемодинамики сосудов сетчатки** является одной из главных причин потери зрения. Причиной сосудистых тромбозов сетчатки является АФС (темы 01.02.15.670 и 01.02.15.225 и 01.02.15.145), системные АИЗ (темы 01.02.15.245 и 01.02.15.165), а также АНЦА-ассоциированные гранулематозные васкулиты (тема 01.02.15.680). Увеличение вязкости крови на фоне парапротеинемий или полицитемии (тема 01.02.15.870) может вызывать тромбоз сосудов сетчатки и приводит к слепоте, неврологической симптоматике и инсультам. Также, наследственные формы тромбофилий (темы 01.02.05.270 и 01.02.15.1190) могут быть причиной окклюзии сосудов сетчатки в раннем возрасте. Гиперхолестеринемия и наследственные дислипидемии (темы 01.02.05.710 и 01.02.15.1165) также являются частой причиной нарушения гемодинамики сосудов сетчатки.

**Ретробульбарный неврит** характеризуется аутоиммунным воспалением с демиелинизацией нервных волокон глаза. Данное состояние чаще всего ассоциировано с рассеянным склерозом и болезнями спектра оптиконевромиелита (болезнь Девика и рядом других). Лабораторная диагностика оптикомиелита (болезни Девика) основана на выявлении аутоантител к аквапину-4 (тема 01.02.15.576). К лабораторным маркерам рассеянного склероза относятся олигоклональные иммуноглобулины и свободные легкие цепи в ликворе (тема 01.02.15.346).

**Наследственная эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса** представляет собой наследственное офтальмологическое заболевание, характеризующееся нарушением функциональной активности эндотелиальных клеток роговицы и патологическим изменением десцеметовой мембраны. Заболевание встречается в среднем у 1-4% людей в популяции старше 50-ти лет. До 70% случаев эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса связаны с патогенной экспансией (т.е. увеличением количества) СТГ тринуклеотидных повторов в третьем интроне гена TCF-4 (тема 01.02.15.1200). Увеличение количества СТГ-повторов более 50 приводит к потере функциональности эндотелиальных клеток роговицы. Наличие экспансии увеличивает риск развития эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса более чем в 70 раз.

**Наследственная оптическая нейропатия Лебера** характеризуется билатеральной потерей зрения из-за атрофии зрительного нерва (тема 01.02.15.1300). Часто на МРТ отмечается картина, сопоставимая с РС. Разрабатывается генная терапия данного заболевания, что ставит вопрос о более широком скрининге пациентов с этой патологией.

## **Представляем лабораторию диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра 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](mailto:autoimmun@mail.ru).

Для назначения адекватного обследования рекомендуется сформулировать краткий клинический эпикриз для дежурного врача лаборатории.

### **Правила направления материала (рекомендуем уточнить на сайте лаборатории):**

На пробирке или контейнере должна быть разборчиво указана Фамилия И.О. обследуемого!

**Коды 01.02.05.XXX с последними цифрами (250;270;275;290;295;300;305;310;320;330;335;700;705;710;720;725), а также коды 01.02.15.XXX с последними цифрами (307;431;740;745;750;755;765;770;780;790;795;800;805;810;815;820;825;830;835; 855;860;880;1010;1015;1020;1145;1150;1185;1190;1195;1200;1225;1235;1300;1470;1525;1530;1605;1630;1635)** – молекулярно-генетические тесты - 2-5 мл венозной крови в пробирке с ЭДТА (фиолетовая крышка);

**Коды 01.02.15.XXX с последними цифрами (155;346;580;955;960;965;970;975;980;985;990;995;1000;1005;1545;1550)** - для проведения исследований необходимо направлять парные пробы спинномозговой жидкости и сыворотки крови (б/х пробирка с красной крышкой 5-10 мл).

**Коды 01.02.15.292, 01.02.15.456, 01.02.15.485, 01.02.15.920, 01.02.15.1080** - Спинномозговую жидкость на эти тесты, а также тесты направлять в пластиковой (типа эппендорф) или чистой сухой стеклянной пробирке. Не использовать Б/Х вакуумные пробирки с активатором свертывания!

**Код 01.02.15.150** Скрининг криоглобулинов с активностью ревматоидного фактора – взятие крови осуществляется в предварительно нагретую до 37°C сухую вакуумную пробирку, которая сразу после взятия крови должна быть погружена в термос, заполненный теплой водой 40-42°C. Термос с материалом необходимо доставить в лабораторию в течение 1-2 часов. Материал, доставленный в лабораторию при температуре ниже 35°C, для исследования не принимается.

**Код 01.02.15.360** Диагностика амилоидоза в мазке подкожного жира – для получения биоматериала необходимо проведение малоинвазивной пункционной биопсии жира. Для уточнения метода забора и условий доставки звонить в лабораторию: 994-53-24.

**Код 01.02.15.651** Скрининг парапротеинов в сыворотке и моче - для обследования необходимо доставлять парную пробу венозной крови (в б/х пробирке с красной крышкой 5-10 мл) и 10 мл мочи в мочевом контейнере (первая утренняя порция или аликвота 24 часовой мочи).

**Коды 01.02.15.1630, 01.02.15.1635** – для фармакогенетических исследований возможно выполнение теста в образце слюны в стерильной герметичной ёмкости (контейнер для сбора мочи). Перед процедурой ополоснуть ротовую полость питьевой водой без зубной пасты и посторонних растворов. Затем в течение 5-10 секунд легко покусывать внутреннюю поверхность щек. После чего предлагается плюнуть в ёмкость. Объём слюны должен быть не менее 1 мл. Хранение слюны при температуре +2-8oC, кратковременная транспортировка допускается при комнатной температуре.

**За исключением вышеперечисленных все остальные анализы** принимаются в серологической (биохимической) пробирке с красной или желтой крышкой 5-10 мл крови (у детей 2-5 мл крови).

### **Доставка материала в лабораторию:**

Уже полученный материал может быть доставлен в лаборатории 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.

**Как пройти:** Вход на территорию Университета с перекрестка наб. реки Карповки и ул. Петропавловской через шлагбаум, пройти вперед по наб.реки Карповки, никуда не сворачивая, 200 метров до серого 3-х этажного здания (28 корпус), подняться на 3-й этаж по правой лестнице.

**Часы работы и приема биоматериала в лаборатории:** по рабочим дням с понедельника по пятницу с 9 до 15 часов. Сдать кровь у детей и взрослых по рабочим дням включая субботу возможно по предварительной записи по телефону +7921-905-89-51.

**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 на E-mail, которые следует предварительно указать на лицевой стороне бланка. Материал больных, направленных на обследование, сохраняется в лаборатории. Исходный биоматериал пациента может быть использован в течение 1 месяца с момента первого обследования для выполнения дополнительных лабораторных тестов. Необходимо предварительно уточнить наличие биоматериала пациента в криобанке лаборатории, согласовать перечень тестов и оплатить медицинские услуги для дополнительного обследования.

# Направление на неврологическую диагностику ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

можно скачать на  
[www.autoimmun.ru](http://www.autoimmun.ru)

<b>ФИО больного:</b>	
Учреждение, отделение	ФИО врача, E-mail:
Ответы <input type="checkbox"/> на руки	<input type="checkbox"/> E-mail:

## КОДЫ И СПИСОК ТЕСТОВ (обведите код):

**Ликвородиагностика и РС (ЦСЖ):**  01.02.15.1550 Олигоклональный IgG (сыв+цсж)  01.02.15.292 СЛЦ в ЦСЖ  01.02.15.1550 Комплекс РС  01.02.15.580 Индекс альбумина ЦСЖ  01.02.15.975 IgG индекс ЦСЖ  01.02.15.965 Индекс IgG HSV-1,2  01.02.15.485 Осн белок миелина (MBP) ЦСЖ  01.02.15.1080 Тяж. цепи нейрофиламентов при БАС(ЦСЖ)  01.02.15.955 Индекс IgG к боррел.  01.02.15.985 Индекс IgG Toxoplasma  01.02.15.960 Индекс IgG при клещ, энцефалите (ТВЕ)  01.02.15.990 Индекс IgG Rubella  01.02.15.1000 Индекс IgG корт (Measles)  01.02.15.995 Индекс IgG VZV  01.02.15.980 Индекс IgG ЭВВ (EBV)  01.02.15.970 Индекс IgG CMV  01.02.15.1005 MRZ-реакция  01.02.15.456 Анти NMMA ЦСЖ  01.02.15.920 Ат к LGI-1 и CASPR2(ЦСЖ)  01.02.05.275 HLA-DR\*1501 при РС  01.02.15.456 NMMA(ЦСЖ)

**Серодиагностика:**  01.02.15.576 Ат к аквапорину-4  01.02.15.1595 AQP-4 и MOG  01.02.15.456 NMMA  01.02.15.920 LGI-1 и CASPR2  01.02.15.561 GAD65  01.02.15.401 Иммуноблот антинейрональных ат (Yo-1, Hu, Ri, Ma2, Амфифизин)  01.02.15.1085 Антинейрональные антитела  01.02.15.1035 Иммуноблот боррелий IgG и IgM (14 антигенов)  01.02.15.005 АНФ (Нер-2)  01.02.15.160 ЭВА/ЕНА – скрин  01.02.15.245 Скрининг болезней соед. ткани  01.02.15.395 Антитела к эндотелию (HUVЕC)  01.02.15.165 Иммуноблот антиядерных антител  01.02.15.535 Иммуноблот ат при склеродермии  01.02.15.320 Иммуноблот при воспалительных миопатиях  01.02.15.325 Комплекс при полимиозите  01.02.15.625 Ат к ацетилхолин. рецептору  01.02.15.935 Анти-MUSK  01.02.15.115 Ат к скел. мышцам  01.02.15.370 Ангиотензин-преврощ. фермент

**Генодиагностика хорей и атаксий:**  01.02.15.750 Б-нь Гентингтона (НТТ)  01.02.15.820 ГП3 2 типа (JPH3)  01.02.15.825 ГП3 4 типа (ТВР)  01.02.15.790 СЦА 1 типа (АТХN1)  01.02.15.795 СЦА 2 типа (АТХN2)  01.02.15.810 СЦА 7 тип (АТХN7)  01.02.15.830 ДРПЛА (АТН1)  01.02.15.800 СЦА 3 типа (АТХN3)  01.02.15.835 Комплекс ГП3 2 и 4 типа, ДРПЛА  01.02.15.805 СЦА 6 типа (САСNA1A)  01.02.15.855 Первич. дистония 1 тип (DYT1)  01.02.15.755 Б-нь Фридрейха (FXN)  01.02.15.880 С-м тремора/атаксии (FMR1)  01.02.05.320 Б-нь Вильсона-Коновалова (13 мутаций АТР7В)  01.02.15.1020 Гемохроматоз HFE  01.02.15.1195 Редкие формы СЦА(СЦА8,10,12,17,36)  01.02.15.815 Частые ф.СЦА(СЦА1,2,3,6,7;)  01.02.15.1015 Наслед. ф.б. Паркинсона  01.02.05.250 Альцгеймер (ген АРОЕ)

**Генодиагностика миопатий и БМН:**  01.02.05.310 скринСМА(SMN1)  01.02.05.310СМА (SMN1/SMN2)  01.02.05.1530 Секвенирование SMN1/SMN2  01.02.15.860 Наслед БАС (С9orf72)  01.02.15.745 Миотон. дистрофия 1 тип (DMPK)  01.02.15.770 Б-нь Кеннеди (AR)  01.02.15.740 Миотон. дистрофия 2 тип (CNBP)  01.02.15.1145 БАС (SOD1)  01.02.15.1010 Б-нь Дюшенна-Беккера (DMD)  01.02.05.305 Параллелия Штрюмпеля (SPG4)  01.02.15.1225 Окулофаринг. миодистрофия (PABPN1)  01.02.15.1300 Комплекс частых митохондриальных заболеваний

**Полирадикулонит и полиневриты:**  01.02.15.765 Б-нь Шарко-Мари-Тута 1А и нейропатии сдавления (PMP22)  01.02.15.1605 Амилويدоз TTR  01.02.15.620 Ат к GM1 (IgG/IgM)  01.02.15.620 Ат к ганглиозидам (ас-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1a, GQ1b, GT1a)  01.02.15.1500 Криоглобулин(термос!)  01.02.15.410 Скрин ревмат. артрита (анти-MCV и Pф)  01.02.15.307 HLA-B27  01.02.15.010 Антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА/пАНЦА)  01.02.15.135 Анти-МРО  01.02.15.140 Анти PR-3  01.02.15.421 Скрин. парапротеинов  01.02.15.341 Свободные легкие цепи  01.02.15.655 Иммунофиксация парапротеина  01.02.15.1185 HLA-B51  01.02.15.331 Комплекс при полиневритах  01.02.15.610 Гастрит типа А и перниц. анемия (АПКЖ и АВФ)  01.02.15.695 Антитела к антигенам миелина;  01.02.15.695 SGP6;

**Сосудистые заболевания ЦНС:**  01.02.05.335 Комплекс ЦАДАСИЛ/CADASIL  01.02.15.1150 Б-нь Фабри (GLA)  01.02.15.870 С-м гипервязкости крови  01.02.05.270 Комплекс тромбофилий (FG, FII, FV (Leiden) и др.)  01.02.05.720 Гены антикоагулянтов (АТIII, рС, рS)  01.02.05.725 Гены клон.гемопоза (JAK2, CALR, MPL)  01.02.15.1190 Комплекс фолатного цикла (MTHFR, MTR и MTRR)  01.02.15.225 Ат к бета2-гликопротеину  01.02.15.145 Ат к кардиолипину IgG и IgM  01.02.15.670 Антифосфолипидные антитела, иммуноблот  01.02.15.1165 Комплекс электрофорез липидов (ЛПВП, ЛОНП, ЛПНП, Lp(a), хиломикроны)  01.02.05.700 NGS анализ при семейной гиперхолестеринемии (LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1)

**Отставание развития:**  01.02.05.330 Хромосом. аномалии  01.02.05.300 Комплекс микроделений/микроудвоений  01.02.05.295 Подсчет числа X-хромосом  01.02.15.880 С-м Мартина-Белла (ломкая X-хромосома)  01.02.05.290 С-м Ретта (MECP2);  01.02.05.705 Фенилкетонурия (ПАН)  01.02.15.211 Скрининг целиакии (ААГ IgG и ТТГ2 IgA)  01.02.15.1200 Генодиагностика дистрофии Фукса  01.02.05.1470 Генетика нейросенсорной тугоухости

**Фармакогенетика:**  01.02.15.1635 Селективные ИОЗС  01.02.05.1630 Трициклические антидепрессанты

**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 9 до 15 раб.дни.; Тел/факс 3387194, 9945324, autoimmun@mail.ru, www.autoimmun.ru