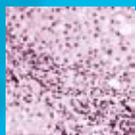


№ 4
МАЙ
2010

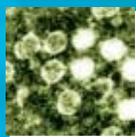
ВЕСТНИК

«ЛАБОРАТОРИИ ДНК-ДИАГНОСТИКИ»

ТЕМЫ НОМЕРА:



**АУТОИММУННЫЙ
ГЕПАТИТ**



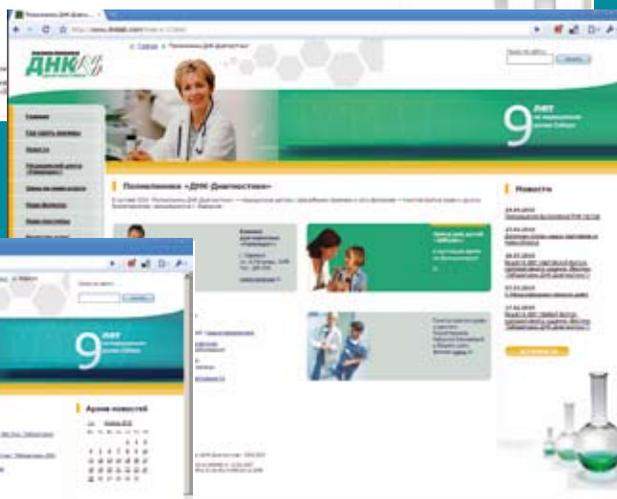
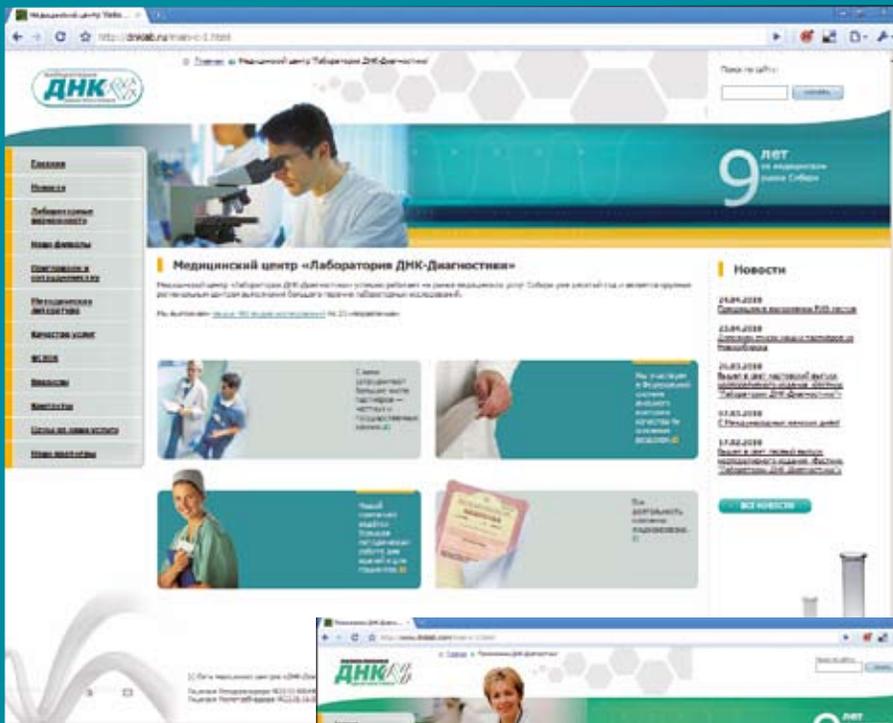
**ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ
ПАРВОВИРУСОМ В19**



**ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ
МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ**



НАШ СПРАВОЧНИК



Самая актуальная
информация
и самые свежие новости
о нашей работе

www.dnklab.ru

Содержание

Диагностика аутоим- мунных заболеваний.

Аутоиммунный гепатит.....2

Проблемы диагностики инфекций. Инфекция,

вызываемая парвовиру-
сом В19.....7

Лабораторная генетика.

Зачем исследовать мута-
ции в генах метаболизма
алкоголя? 10

Наш справочник. Вли-

яние лекарственных
препаратов на результа-
ты лабораторных анали-
зов 3-я стр. обл.



Е. В. Селиванов,
главный редак-
тор, к. м. н., замест-
итель директора
ООО Медицинский
центр «Лаборатория
ДНК-Диагностики»
по лечебной работе

Уважаемые читатели!

Вот уже четыре номера журнала увидели свет. Первые ваши отзывы нас обнадеживают — журнал востребован, нужен и интересен тем врачам, которые тесно работают с нашей лабораторией.

Безусловно, предлагаемый материал не имеет научной ценности, но зато он позволяет лучше ориентироваться в огромном разнообразии лабораторных тестов. Мы по-прежнему ждем ваших откликов и статей в журнал.

Теперь несколько слов о том, как будет выходить наш журнал. Всего предполагается выпуск 10 номеров в год — 5 в первом полугодии (февраль-июнь), 5 — во втором (август-декабрь). Два номера в год будут тематическими — апрельский и октябрьский. Первый тематический номер (выпуск 3 за апрель 2010 года) вы уже могли оценить. В октябре 2010 года планируется тематический номер, посвященный исследованиям системы гемостаза в современной клинике, а апрельский номер 2011 года мы полностью посвятим болезням, передаваемым с укусом клещей. Обращаем Ваше внимание, что тематические номера будут выходить на 16 полосах, тогда как остальные номера — на 12 полосах.

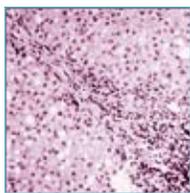
Поздравляю всех читателей с приближающимися Первомаем и Днем Победы!

Сеть медицинских центров



Вестник «Лаборатории ДНК-Диагностики» — корпоративное издание ООО Медицинский центр «Лаборатория ДНК-Диагностики».

Наш адрес: г. Барнаул, ул. А. Петрова, 247Б. **Тел./факс:** 3852 289069. **E-mail:** otvet@dnklab.com. **Web:** www.dnklab.ru.
Главный редактор: Е. В. Селиванов. **Технический редактор:** Е. Н. Звягинцев. **Печать и допечатная подготовка:** типография Printexpress, г. Барнаул, ул. Кирова, 47, тел./факс: 3852 363626.
Тираж: 600 экз.



АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Селиванов Е. В.

Аутоиммунный гепатит (*autoimmune hepatitis, AIH*) — это прогрессирующее воспаление печеночной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся наличием антител в сыворотке крови и гипергаммаглобулинемией.

Аутоиммунный гепатит включает группу синдромов хронического гепатита, при которых у больных исчезает иммунологическая толерантность к печени. Однако реальные факторы, которые непосредственно «запускают» аутоиммунный процесс, не установлены. Они могут относиться как к средовым, так и к инфекционным агентам. Аутоиммунный гепатит гетерогенен и по клиническим, и по серологическим проявлениям.

Актуальность

Частота аутоиммунного гепатита неизвестна, хотя большинство заболеваний описано в Западной Европе и США, а в нашей стране — в Европейской части России.

Соотношение женщин и мужчин — 8 и более к 1. Заболевание обычно развивается у девушек и молодых женщин в возрасте от 12 до 25 лет, реже — у женщин в период менопаузы, и ассоциируется с гипергаммаглобулинемией, типичными антигенами главного комплекса гистосовместимости (преобладают В8, DR3 и DR4), другими аутоиммунными синдромами, такими как тиреоидит, язвенный колит, синдром Шегрена; характерными сывороточными антителами (ANA, анти-LKM-1, SMA). Это отличает

аутоиммунный гепатит от первичного билиарного цирроза, алкогольных поражений печени и гемохроматоза, при которых пик заболеваемости приходится на людей 50-60 лет.

Клиника

Начало аутоиммунного гепатита может протекать с преимущественно печеночными проявлениями (в этом случае он напоминает клинику острых вирусных гепатитов, и пациентов часто госпитализируют именно с диагнозом ОВГ) либо в виде лихорадки неясного генеза. В этом варианте часто заболевание на протяжении нескольких лет ошибочно расценивается как системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный полиартрит, миокардит и др.

Клиническая картина в развернутой стадии аутоиммунного гепатита многообразна: медленно прогрессирующая желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, боль в животе, кожный зуд и геморрагические высыпания, гепатомегалия. Отдельные проявления этого симптомокомплекса достигают различной интенсивности. Наиболее часто наблюдается сочетание высокого СОЭ, лихорадки и артралгий.

Артралгии — один из самых частых и постоянных внепеченочных признаков аутоиммунного гепатита. В процесс вовлекаются преимущественно крупные суставы верхних и нижних конечностей, в отдельных случаях — суставы позвоночника.

Конфигурация суставов изменяется преимущественно в результате периартикулярного воспаления и сухожильно-мышечного синдрома.

Рецидивирующая пурпура — наиболее частое поражение кожи. Она характеризуется геморрагическими экзантемами в виде резко очерченных точек или пятен, не исчезающих при надавливании. Пурпура часто оставляет после себя коричневатую-бурую пигментацию. У всех больных отмечаются эндокринные нарушения: аменорея, угри и полосы растяжения на коже, гирсутизм.

Желтуха у больных аутоиммунным гепатитом перемежающаяся, заметно усиливается в периоды обострения. Часты сосудистые звездочки, гиперемия ладоней, выраженная в разной степени. Печень увеличена у большинства больных, болезненна при пальпации, консистенция умеренно плотная.

Несмотря на многочисленные клинические симптомы, больные часто сохраняют хорошее общее самочувствие.

Исходы

При аутоиммунном гепатите частота перехода в цирроз печени выше, а прогноз серьезнее, чем у больных хроническим вирусным гепатитом. Следует отметить, что у значительного числа больных формирование цирроза проходило латентно, на фоне стабилизации процесса.

Смертность выше у больных с гепатитоподобным началом, стойким холестазом, асцитом, эпизодами печеночной энцефалопатии и мостовидными некрозами в пунктах печени.

Больные с неустановленным диагнозом и, соответственно, не получавшие лечения преднизолоном, обычно умирают от печеночной недостаточности в течение 5 лет. Поэтому огромное значение имеет своевременная диагностика аутоиммунного гепатита. При терапии глюкокортикостероидами 5-летняя выживаемость составляет 80-90%. Общая продолжи-

тельность жизни колеблется индивидуально, в среднем от 10 до 15 лет.

Диагностика

Для постановки диагноза «аутоиммунный гепатит» у пациентов, имеющих признаки поражения печени, симптомы системных заболеваний и лихорадку неясного генеза, необходимо определять аутоантитела к следующим антигенам:

- АТ к АМА-M2 (антитела к митохондриальному антигену субтипа M2), высокочувствительный и специфичный маркер первичного билиарного цирроза;
- АТ к LC1 (антитела к цитоплазматическому антигену печени 1 типа), титр этих антител коррелирует с активностью процесса;
- АТ к F-актину, миозину, десмину (антитела к гладкомышечной ткани), типичные маркеры АИГ-1.
- АТ к SLA — антитела к растворимому печеночному антигену;
- АТ к LP — антитела к печеночно-панкреатическому антигену;
- АТ к LKM-1 — антитела к микросомам печени и почек;
- АТ к ANA — антитела к ядерным антигенам;
- АТ к SMA — антитела к гладкой мускулатуре.

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита предложила балльную систему оценки для постановки точного или вероятного диагноза (табл. 1). Такая система может стать моделью для систематизированной оценки аутоиммунного гепатита и его разновидностей. Оценка производится следующим образом: 1) суммарное количество баллов до лечения > 15 соответствует точному диагнозу; 2) суммарное количество баллов до лечения, равное 10-15 — вероятному диагнозу; 3) суммарное количество баллов после лечения > 17 — точному диагнозу; 4) суммарное количество баллов после лечения, равное 12-17 — вероятному диагнозу.

Балльная система оценки для диагностики аутоиммунного гепатита

Параметры	Баллы	Параметры	Баллы
Пол		Положительный результат рекомбинантного иммуноблоттинга	-2
женский	+2	Наличие любого другого активного вируса	-3
мужской	0	Отсутствие вирусов	+3
Соотношение активности щелочной фосфатазы и аминотрансферазы		Сопутствующие иммунные нарушения	+1
>3,0	-2	Применение гепатотоксических препаратов или переливания крови	
<3,0	+2	Да	-2
		Нет	+1
Содержание глобулинов, гамма-глобулинов или IgG		Потребление алкоголя	
выше нормы более чем в 2 раза	+3	Нет или мало	+2
выше нормы в 1,5-2,0 раза	+2	Умеренно	0
выше нормы 1,0-1,5 раза	+1	Много	-2
ниже нормы	0	Иммунологические показатели	
Титр антинуклеарных АТ, АТ к гладкомышечным клеткам или АТ к митохондриям печени или почеч 1 типа		Выявление HLA-B8, HLA-DR3 или HLA-DR4	+1
> 1:80	+3	Наличие других антител	+2
= 1:80	+2	Гистологические признаки	
= 1:40	+1	Лобулярный гепатит и мостовидный некроз	+3
< 1:40	0	Ступенчатый некроз	+2
Наличие антимитохондриальных антител		Плазматические клетки	+1
Да	-2	Розетки	+1
Нет	0	Поражение желчных протоков или атипичные изменения	-3
Инфекционные заболевания		Реакция на кортикостероидную терапию	
Наличие АТ IgM к вирусу гепатита А, анти-HBsAg, анти-HVсg	-3	Полная ремиссия	+2
Положительная реакция на РНК вируса гепатита С	-3	Отсутствие эффекта	-2
		Рецидив	+3

Важным критерием диагностики аутоиммунного гепатита служит быстрая положительная реакция на кортикостероиды и иммуносупрессивную терапию, что нехарактерно для хронических вирусных гепатитов.

При аутоиммунном гепатите должны отсутствовать серологические свидетельства вирусных гепатитов В, С и D.

На основании результатов серологических исследований описаны три типа аутоиммунного гепатита (табл. 2).

Аутоиммунный гепатит 1 типа — наиболее часто встречающаяся форма, она сопряжена с сероположительными реакциями на антитела к гладкой мускулатуре в титрах 1:40 и более и/или антинуклеарными антителами гомогенного типа.

Аутоантигены-мишени при аутоиммунном гепатите 1 типа пока не установлены. Антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела, вероятно, не отражают первичные иммунные реакции на специфические аутоантигены, и не служат показателем ключевых патогенетических механизмов. Ввиду этого пока

нет достаточных оснований рассматривать гепатит 1 типа как обособленную форму иммунологической патологии и соответственно как отдельную единицу в классификации.

Аутоиммунный гепатит 2 типа с антителами к печеночно-почечным микросомам (anti-liver-kidney microsome, анти-LKM-1) встречается преимущественно у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Аутоиммунный гепатит 2 типа имеет специфический аутоантиген, печеночно-микросомальный фермент — цитохром P450D6, что позволяет рассматривать этот тип аутоиммунного гепатита в отдельной подгруппе. Белок P450D6 экспрессируется на поверхности мембран гепатоцитов и распознается с помощью анти-LKM-1.

Сопутствующие иммунологические расстройства у больных аутоиммунным гепатитом 2 типа встречается чаще, чем при гепатите 1 типа, менее выражена гипергаммаглобулинемия; часто обнаруживаются низкий уровень IgA. Неорганоспецифические антитела, включая антиуреидные, антимикросомальные, антиостровковые (к панкреатическим ос-

Таблица 2
Серологические маркеры при различных аутоиммунных поражениях печени

	Аутоиммунный гепатит			Первичный билиарный цирроз
	1 тип	2 тип	3 тип	
АТ к AMA-M2 (АТ к митохондриальному антигену субтипа M2)	-	-	-	++
АТ к LC1 (АТ к цитоплазматическому антигену печени 1 типа)	Наличие данных аутоантител свидетельствует об активности процесса, но в диагностике типа поражения значения не имеет			-
АТ к F-актину, миозину, десмину (АТ к гладкомышечной ткани), типичные маркеры АИВ-1.	++	-	-	-
АТ к SLA/LP (АТ к печеночно-панкреатическому антигену)	-	-	++	-
АТ к LKM-1 (АТ к микросомам печени и почек)		++	-	-
АТ к ANA (АТ к ядерным антигенам)	Для диагностики аутоиммунного гепатита любого типа достаточно			-
АТ к SMA (АТ к гладкой мускулатуре)	наличие одного из этих аутоантител. В 60% присутствуют антитела к обоим антигенам			+/-

тровкам) и др., выявляются у трети больных. Имеются данные о более быстром прогрессировании в цирроз печени.

Аутоиммунный гепатит 3 типа характеризуется наличием антител к растворимому печеночному антигену (soluble liver antigen antibody, SLA). Эти аутоантитела реагируют с цитокератинами 8 и 18 в цитоплазме гепатоцитов. Обоснованность выделения 3 типа базируется на предположительной экспрессии этих цитокератинов на поверхности гепатоцитов.

Таким образом, для диагностики аутоиммунного гепатита необходимо:

— наличие аутоантител к ANA и/или SMA антигенам.

Для уточнения типа гепатита используются:

— при гепатите 1 типа: АТ к F-актину, миозину, десмину (антитела к гладкомышечной ткани);

— при гепатите 2 типа: АТ к LKM-1 (АТ к микросомам печени и почек);

— при гепатите 3 типа (в ранних классификациях его иногда относили к 1 типу) АТ к SLA/LP (АТ к печеночно-панкреатическому антигену).

Об активности процесса судят по следующему показателю:

— АТ к LC1 (АТ к цитоплазматическому антигену печени 1 типа).

АТ к AMA-M2 (АТ к митохондриальному антигену субтипа M2) антитела используют для дифференциальной диагностики аутоиммунного гепатита от первичного билиарного цирроза

Атипичные формы аутоиммунного гепатита

Атипичные формы аутоиммунного гепатита встречаются достаточно часто. Стандартизация диагностических критериев аутоиммунного гепатита привлекла внимание к атипичным случаям, до сих пор не нашедшим своего места в классификации.

При атипичных формах аутоиммунного гепатита у больных имеются при-

знаки аутоиммунного процесса, но в целом они не отвечают критериям точного или вероятного диагноза аутоиммунного гепатита. У таких больных могут одновременно наблюдаться признаки как аутоиммунного гепатита, так и другого хронического заболевания печени (смешанные синдромы), или признаки, не позволяющие поставить диагноз аутоиммунного гепатита по критериям, сформированным международными экспертными группами (обособленные синдромы).

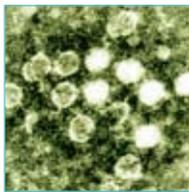
Выявление атипичных форм аутоиммунного гепатита обусловлено либо чрезмерно строгими диагностическими критериями, либо наличием сопутствующих заболеваний. До настоящего времени ни одна из атипичных форм аутоиммунного гепатита не выделена в качестве самостоятельной нозологической единицы.

По меньшей мере у 30% взрослых больных с преобладающими признаками аутоиммунного гепатита обнаруживаются также смешанные или нетипичные признаки, что позволяет отнести эти случаи заболевания к атипичным формам (рис. 1).



Рис. 1. Частота сочетания признаков аутоиммунного гепатита с признаками других хронических заболеваний печени.

Более подробно о течении, лечении атипичных форм аутоиммунного гепатита можно ознакомиться по в сети Интернет по адресу: www.mediasphera.eu/mjomp/97/6/r6-97-18.htm.



ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ ПАРВОВИРУСОМ В19

Селиванов Е. В.

Парвовирус В19 был открыт в 1975 г. в Англии при исследовании донорской крови и назван по номеру образца сыворотки человека, из которой его впервые выделили. Среди вирусов, поражающих клетки млекопитающих, парвовириды — одни из самых мелких, что отражено в их названии (по-латински *parvum* — «маленький»). Вирус имеет диаметр 20-25 нм, вирионы состоят из одной нити ДНК, заключенной в белковую оболочку — икосаэдрический капсид, состоящий из двух структурных белков. Парвовирус В19 высокоустойчив: он сохраняет жизнеспособность при 16-часовом нагревании при 60°C. В культурах клеток, обычно применяющихся в лабораторной практике, он не размножается и инфекции у лабораторных животных не вызывает. Культивировать его удается в клетках-предшественниках эритроцитов, полученных из костного мозга человека, крови, пуповины или печени плода.

Хотя другие представители данного рода вирусов поражают собак, кошек, лисиц и даже медведей гризли, штамм В19 патогенен только для людей и размножается исключительно в предшественниках эритроцитов человека. В 1995 г. человеческий парвовирус В19 был классифицирован как *эритровирус* и переименован в «вирус В19» или «В19V».

Наиболее известным клиническим проявлением инфекции, вызываемой парвовирусом В19, является инфекционная эритема, также известная как «синдром следов от пощечин» или «пятая болезнь».

История названия «пятая болезнь» относит нас к прошлому веку, когда все экзантемы у детей были разбиты на пять групп. Корь получила название первой, скарлатина — второй, краснуха — третьей, болезнь Филатова-Дьюка — четвертой; а инфекционная эритема получила название пятой болезни (в настоящее время четвертая болезнь не признается отдельным заболеванием).

Инфекция чаще поражает детей в возрасте от 4 до 11 лет. Инкубационный период обычно составляет 4-14 дней, приблизительно через 16 дней развивается характерная сыпь, возможно и бессимптомное течение. Большой заразен в течение 24-48 часов с момента развития симптомов и до появления сыпи. В течение 2-5 дней и до возникновения сыпи клинические симптомы неспецифичны и могут включать насморк, фарингит, головную боль, тошноту, понос и общее недомогание, а также лихорадку. Затем появляются кожные симптомы: на обеих щеках появляется ярко-красная сыпь, при этом вокруг рта кожа бледная, что похоже на следы от пощечин. Интересно, что у взрослых больных кожа щек не изменяется. Иногда единственным симптомом, особенно у смуглых пациентов, может быть выраженный зуд стоп. Через несколько дней на туловище и конечностях появляется вторичная эритематозная пятнисто-папулезная сыпь. Затем она претерпевает обратное развитие, образуя «кружевной», сетчатый рисунок. Эти вторичные высыпания варьировать

по выраженности и продолжительности. У некоторых больных транзиторная рецидивирующая сыпь может наблюдаться неделями.

Симптомы артрита при парвовирусной инфекции у детей наблюдаются достаточно редко (около 8% случаев), в то время как 80% взрослых пациентов страдают от боли в суставах. Подобная артропатия чаще встречается у женщин (60%, у мужчин — 30%). Обычно поражаются мелкие суставы конечностей. Суставы раздуваются и приобретают болезненность. Эти симптомы могут продолжаться в течение 1-3 недель (у 20% пораженных женщин — более 2 месяцев и даже годы). В настоящее время существуют серьезные доказательства того, что В19V участвует в инициации и дальнейшем развитии ревматоидного артрита, синовита, приводящих к повреждению суставов.

Большинство специалистов считают, что данная инфекция передается воздушно-капельным путем, хотя, в отличие от других вирусных заболеваний, при парвовирусном поражении репликации возбудителя в носоглотке не обнаружено. Парвовирус В19 не выделяется ни с мочой, ни с калом. Заражение также может произойти при гемотрансфузиях и трансплантациях. Возможна трансплацентарная передача вируса от матери к плоду. Вирус имеет тропность к незрелым эритроцитам в костном мозге или в зародыше. Инфекция приводит к подавлению образования эритроцитов, в результате чего развивается анемия. Поражению могут быть подвержены и другие ткани, такие как миокард и эндотелий.

Для парвовирусной инфекции характерен 3-4 летний эпидемический цикл (после двух лет высокой заболеваемости В19V следуют два года снижения заболеваемости). От 50 до 70% взрослого населения имеют высокий титр антител к парвовирусу В19 в крови.

У большинства пациентов антитела класса IgM появляются в течение 2 недель

после инфицирования (приблизительно через 4-7 дней после проявления симптомов). Содержание этого класса антител обычно достигает своего максимального уровня через 30 дней, на котором удерживается около 4 месяцев. Антитела класса IgG начинают появляться через 3-4 недели после инфицирования (приблизительно через 7-10 дней после проявления симптомов) и затем могут сохраняться в течение всей жизни.

Парвовирус В19 и беременность

Инфекция парвовирусом В19 практически не представляет опасности для взрослых, но для беременных она очень опасна.

Согласно различным исследованиям, гибель плода после заражения матерью парвовирусом В19 происходит у 6,5-14% независимо от срока гестации. Плод особенно подвержен воздействию В19V между 20 и 28 неделями внутриутробного развития. На этом сроке у 10% беременных из числа впервые заразившихся этой инфекцией наступает гибель плода. Смерть плода из — за инфицирования В19 после 28 недели беременности возникает достаточно редко. Как показали исследования, проведенные среди пациенток во II триместре беременности, гибель плода обычно возникает в течение 3-6 недель после заражения матери парвовирусом В19, хотя существуют описания редких случаев гибели плода в более отдаленные сроки.

Установлено, что частота инфицирования беременных женщин В19V составляет приблизительно 1 случай на 400 беременностей. При этом показано, что у большинства беременных женщин инфекция протекает бессимптомно. Поэтому точный диагноз можно установить только с помощью серологического тестирования или ПЦР-диагностики. Инфекция В19V не является показанием для прерывания беременности, так как этот вирус не оказывает тератогенного действия.

Активная инфекция, вызванная В19V, приводит к фетальной анемии, которая является основным фактором в развитии водянки, асцитов. Приблизительно 10-20% случаев идиопатической неиммунной водянки плода связано с инфекцией В19V.

Что же должен предпринять врач, если есть подозрение, что беременная заразилась парвовирусом? Путем определения специфических противовирусных антител можно подтвердить факт инфицирования только через некоторое время: антитела класса IgM появляются через 10 дней после попадания вируса в организм, а антитела класса IgG — через 2 недели. У такой беременной необходимо регулярно проводить ультразвуковое исследование, чтобы не пропустить развитие отека плода, при котором следует решать вопрос о раннем фетальном переливании крови.

Скрининг и контроль серологического статуса беременных женщин позволяет определить порядок дальнейших действий и необходимость дополнительных исследований. IgG-позитивные, IgM-негативные пациентки могут быть уверены в том, что парвовирусная инфекция не станет причиной осложнений во время их беременности. В противном случае необходимо тщательное и постоянное наблюдение за состоянием плода, что позволит при необходимости своевременно назначить соответствующее лечение.

Помимо серологической диагностики, в настоящее время широко доступны молекулярно-биологические исследования: ПЦР-обнаружение парвовируса В19. Раннее выявление вируса в слюне и кро-

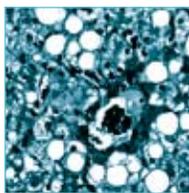
ви может помочь в диагностике заболевания и предотвратить возможное заражение контактных беременных. Осложняет эту диагностику тот факт, что в момент наибольшей заразности (именно тогда, когда необходимо проводить ПЦР-исследования) клиника неспецифична. Для ретроспективных задач широко используют ПЦР из плацентарного материала.

Парвовирус В19 и гемотрансфузии

Парвовирус В19 способен выдерживать применяющиеся при изготовлении продуктов донорской крови обработки детергентами и нагревание. Поэтому кровь и ее продукты потенциально могут содержать ДНК В19V. Известно, что уровень распространения В19V среди больных гемофилией значительно выше, чем в общем в популяции.

Парвовирус В19 вызывает апластический криз при наследственном микросфероцитозе и гемоглобинопатиях, а также аплазию эритроидного ростка при иммунодефицитах. Этот вирус обладает тропностью к клеткам-предшественникам эритроцитов, репродуцируется в них и вызывает их лизис. У больных гемолитической анемией парвовирус В19 также может спровоцировать апластический криз. На парвовирусную этиологию заболевания обычно указывает наличие в костном мозге гигантских эритробластов — клеток, зараженных парвовирусом и обреченных на гибель. При недостаточности гуморального иммунитета (антител к вирусу) развивается хроническая парвовирусная инфекция с аплазией эритроидного ростка.

Результат	Интерпретация
IgG (+), IgM (-)	Перенесенная в прошлом инфекция (нет риска для плода)
IgG (+), IgM (+)	Инфекция в течение последних 7-120 дней (возможен риск для плода)
IgG (-), IgM (+)	Острая инфекция (максимальный риск для плода)
IgG (-), IgM (-)	Мать не обладает специфическим иммунитетом — есть риск заражения. Нет признаков острой инфекции. Необходимо повторить серологическое исследование через 3 недели. При этом появление IgM указывает на острую инфекцию.



ЗАЧЕМ ИССЛЕДОВАТЬ МУТАЦИИ В ГЕНАХ МЕТАБОЛИЗМА АЛКОГОЛЯ?

Селиванов Е. В.

В последние годы резко возрос интерес к выявлению мутаций (полиморфизмов) в различных генах человека, составлению генетического паспорта и т.п. Мнения о пользе и значимости исследований геномных полиморфизмов расходятся, однако интерес к подобному рода исследованиям растет.

Среди предлагаемых на рынке тест-систем для изучения тех или иных мутаций необычный интерес вызывают тест-системы для исследования генов, участвующих в метаболизме алкоголя. Необычным мы его назвали потому, что, по сути, данные полиморфизмы не участвуют в развитии какой-либо болезни, в отличие от предлагаемых на рынке тест-систем для исследования других геномных маркеров.

Почему возник повышенный интерес к метаболизму алкоголя? Этот интерес не случаен, ведь ежегодно в России потребляется 18,5 литров алкоголя

на душу населения (отдельными лицами значительно больше).

Известно, что окисление этанола осуществляется главным образом в печени, где метаболизируется 75-98% введенного в организм алкоголя. Скорость расщепления алкоголя в печени до конечных продуктов — углекислоты и воды — составляет у мужчин 0,1 г чистого алкоголя на 1 кг массы тела в час, у женщин — на 10% меньше. Окисление алкоголя в печени происходит в 2 этапа: окисление до ацетальдегида с высвобождением водорода и далее окисление ацетальдегида до уксусной кислоты, которая затем превращается в ацетилкофермент А.

В метаболизме алкоголя участвует несколько ферментативных систем, превращающих этанол в токсичный ацетальдегид: желудочная фракция алкогольдегидрогеназы (АлкДГ), печеночная фракция АлкДГ и система этанолового микросомального окисления, локализо-

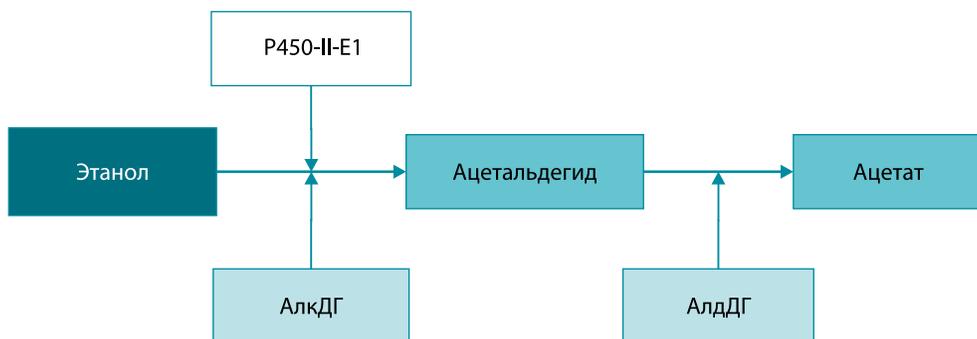


Рис. 1. Схема метаболизма алкоголя в печени.

ванная в области цитохрома P450-II-E1. Далее ацетальдегид с помощью альдегиддегидрогеназы (АлдДГ) метаболизируется в нетоксичный ацетат (рис. 1).

Выделяют три изофермента АлкДГ: АлкДГ₁, АлкДГ₂, АлкДГ₃. Преобладание мутации изофермента АлкДГ₂, обнаруженное у некоторых восточных народов, может быть причиной их повышенной чувствительности к алкоголю.

Печень — основной орган, где осуществляется метаболизм этанола, однако выявление желудочной фракции АлкДГ дает основание считать желудок первым органом, в котором происходит окисление спирта. В желудке лимитируется количество алкоголя, проникающего в печень с порталным кровотоком, что потенциально предупреждает ее алкогольное повреждение.

Говоря об исследованиях генов, связанных с алкоголем, в первую очередь имеют в виду гены, влияющие на метаболизм этанола. Надо заметить, что есть данные и о наследовании алкоголизма и связанных с ним нарушений психики. В одной из работ была прослежена судьба 819 детей, рожденных в семьях французских алкоголиков. Оказалось, что 137 из них не дожили до 20 лет, 38 были нетрудоспособны из-за недостаточного развития, 55 страдали туберкулезом, 145 — психическими болезнями.

Исследования российских ученых показали, что у значительного числа детей из семей алкоголиков нарушается работа правого полушария головного мозга, подобно тому, как это происходит у их родителей. Именно такое нарушение приводит к патологической беззаботности, снижению критического отношения к себе и своей болезни, а иногда и к неадекватности поведения. Риск такого заболевания может достигать 88 %.

Восприимчивость к алкогольному поражению печени также наследуется, однако до сих пор не обнаружено определенного генетического маркера. Поэтому необходимо подчеркнуть, что сейчас речь

идет о влиянии генетических факторов на скорость образования токсичных метаболитов алкоголя, и на скорость их выведения и инактивации. Из схемы метаболизма этанола понятно, что наихудшим вариантом будет тот, когда алкоголь быстро превращается в токсичный ацетальдегид, который затем медленно окисляется в безобидный ацетат. При таком варианте поражение печени с исходом в фиброз встречается намного чаще и протекает значительно тяжелее, чем у пациентов с нормальным генотипом.

Степень элиминации алкоголя у разных людей различается по меньшей мере в 3 раза. Различия в степени элиминации алкоголя могут быть обусловлены генетическим полиморфизмом ферментных систем.

Алкогольдегидрогеназа

АлкДГ определяется пятью различными генами, расположенными на хромосоме 4. Люди с разными изоферментами АлкДГ отличаются по степени элиминации алкоголя. Полиморфизм наиболее активных форм этого фермента — АлкДГ2 и АлкДГ3-может иметь защитное значение, так как быстрое накопление ацетальдегида ведет к более низкой толерантности к алкоголю. Если человек с таким полиморфизмом употребляет алкоголь, то образуется большее количество ацетальдегида, что ведет к повышению риска развития болезни печени.

Микросомальный цитохром P450-II-E1

Эта система этанолового микросомального окисления принимает основную роль в метаболизме при тканевой концентрации этанола выше 10 ммоль/л (50 мг/дл). При генетических вариантах в результате метаболизма могут появляться токсические продукты.

Альдегиддегидрогеназа

Ключевой фермент обезвреживания метаболитов алкоголя, превращаю-

ший ацетальдегид в ацетат. Этот фермент кодируется четырьмя разными локусами на четырех различных хромосомах. Основной митохондриальный фермент — АлдДГ₂ — отвечает за окисление большей части ацетальдегида. Дефицит АлдДГ₂ обнаруживается у 50 % людей азиатской расы, что объясняет плохую переносимость ими этанола. У гетерозигот по гену, кодирующему АлдДГ₂, метаболизм ацетальдегида нарушен и их можно отнести к группе высокого риска развития фиброза печени.

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в развитии фиброза, может иметь важное значение в индивидуальной восприимчивости к стимулирующему влиянию алкоголя на фиброз.

Алкогольный цитохром

Мутация «алкогольного цитохрома» (*CYP2E1*) -1293G/C (*c1/c2*) также носит название PstI и связан с повышенным риском онкологических заболеваний вследствие образования токсических продуктов при метаболизме. Частота встречаемости 1-3 %. В группе пациентов с этой мутацией повышен риск колоректального рака

и рака желудка (в 3 раза у гетерозигот и в 5-6 раз у гомозигот).

Полиморфизм гена алкогольдегидрогеназы

При мутации алкогольдегидрогеназы *ADH1B Arg47His* (*ADH2*1/ADH2*2*) скорость распада алкоголя намного выше, что благоприятно для лиц, употребляющих алкоголь, но неблагоприятно с точки зрения быстрого накопления ацетальдегида. Встречаемость — 4-8 %. Алкоголиков среди лиц с этой мутацией намного меньше. Считается, что это защитная мутация.

Полиморфизм гена альдегиддегидрогеназы

Мутация альдегиддегидрогеназы *ALDH2 Glu487Lys* (*ALDH2*2*) наиболее часто встречается у лиц монголоидной и негроидной рас, а также представителей народов Кавказа. Приводит к медленной утилизации ацетальдегида и в связи с этим частой алкогольной болезни печени с фиброзом. Очень неблагоприятная мутация, ключевая для оценки опасности развития фиброза печени. Особенно неблагоприятно сочетание мутаций *ADH1B* и *ALDH2*.

Наша лаборатория выполняет исследования упомянутых в статье полиморфизмов генов алкогольного цитохрома, алкоголь- и альдегиддегидрогеназ.

Влияние лекарств на результаты лабораторных тестов (продолжение)

Лабораторный показатель	Повышение	Снижение
ГСПГ	Антиконвульсанты	Даназол Тестостерон
Прогестерон	Кломифен Кортикостерон Прегнандион	Ампициллин Оральные контрацептивы Диноппрост
ПСА	Клофибрат Финастерил	Кетоконазол Гепарин
СТГ	Бета-адреноблокаторы Бромкриптин Амфетамины Метоклопрамид Никотиновая кислота Оральные контрацептивы	Кортикостероиды Глюкоза (при введении в инъекциях) Фенотиазины
С-пептид	Оральные контрацептивы Хлорохин Даназол	
Инсулин иммунореактивный	Глюконат кальция Хлорпропамид Альбутерол Глицин СТГ Леводопа Преднизолон Верошпирон Оральные контрацептивы Толбутамид	Бета-адреноблокаторы Циметидин Клофибрат Фуросемид Нифедипин Фенобарбитал Тиазидные диуретики Этанол
Кортизол	Метоклопрамид Гидрокортизон Преднизолон Этанол Эстрогены Никотиновая кислота Верошпирон Оральные контрацептивы Амфетамины Интерфероны	Кетоконазол Метилпреднизолон Дексаметазон Беклометазон Леводопа Даназол Бетаметазон
АКТГ	Инсулин Леводопа Метоклопрамид	Дексаметазон Гепарин Стероиды

**С ПРАЗДНИКОМ
ВЕЛИКОЙ ПОБЕДЫ!**

