

2007

Руководство по лабораторным методам диагностики

Д.м.н., проф. А.А. Кишкун

**Рекомендовано
МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ России
для врачей и фельдшеров, оказывающих
первичную медико-санитарную помощь**



**АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ**



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

Оглавление

Вступительное слово заместителя министра здравоохранения и социального развития РФ В.И. Стародубова.....	vi
Обращение президента Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики Д.Б. Сапрыгина.....	xi
От авторов.....	xiii
Список аббревиатур.....	xvii
Глава 1. Технология оценки результатов лабораторных исследований.....	1
Глава 2. Гематологические исследования.....	31
Кровь.....	31
Пунктат красного костного мозга.....	68
Глава 3. Общеклинические исследования	
Моча.....	98
Жидкости серозных полостей.....	120
Синовиальная жидкость.....	124
Мокрота.....	127
Слизь из носа.....	131
Ликвор.....	133
Желудочное содержимое.....	137
Дуоденальное содержимое.....	141
Кал.....	145
Отделяемое мочеполовых органов.....	154
Глава 4. Биохимические исследования.....	167
Белки и белковые фракции.....	167
Показатели азотистого обмена.....	181
Глюкоза и метаболиты углеводного обмена.....	194
Липиды, липопротеины и аполипопротеины.....	201
Показатели пигментного обмена.....	214
Исследование ферментов и изоферментов.....	221
Маркёры повреждения миокарда.....	240
Маркёры недостаточности питания.....	250
Антиоксидантный статус.....	250
Витамины.....	259
Электролитный баланс.....	264
Показатели метаболизма железа.....	292
Глава 5. Исследование системы гемостаза.....	302
Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз.....	310
Плазменный (коагуляционный) гемостаз.....	318

Физиологические антикоагулянты.....	333
Плазминовая (фибринолитическая) система.....	336
Глава 6. Лекарственный мониторинг.....	341
Эффекты лекарственных препаратов на результаты лабораторных тестов.....	347
Глава 7. Иммунологические исследования.....	350
Комплексное исследование иммунного статуса организма.....	351
Иммунофенотипирование гемобластозов.....	389
Диагностика ревматических заболеваний.....	395
Диагностика антифосфолипидного синдрома.....	405
Диагностика аутоиммунных заболеваний.....	410
Исследование онкомаркёров.....	429
Глава 8. Серологические исследования.....	445
Сифилис.....	445
ВИЧ-инфекция.....	451
Вирусные гепатиты.....	453
Герпетическая инфекция.....	466
Ветряная оспа.....	467
Инфекционный мононуклеоз.....	468
Цитомегаловирусная инфекция.....	473
Корь.....	475
Вирусный паротит.....	476
Краснуха.....	476
Грипп.....	478
Парагрипп.....	479
Аденовирусная инфекция.....	480
Респираторно-синцитиальная инфекция.....	480
Коксаки-инфекция.....	481
Инфекционная эритема.....	481
Бактериальные инфекции.....	483
Хламидийная инфекция.....	500
Микоплазменная инфекция.....	505
Инфекции, вызываемые простейшими.....	509
Паразитарные инвазии.....	513
Грибковые инфекции.....	518
Перинатальные инфекции.....	519
Полимеразная цепная реакция в диагностике инфекционных заболеваний.....	522
Глава 9. Гормональные исследования.....	531
Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы.....	532

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.....	541
Функциональное состояние щитовидной железы.....	552
Функциональное состояние гормональной регуляции репродуктивной системы.....	566
Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена натрия и воды.....	588
Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена кальция.....	604
Функциональное состояние симпатoadреналовой системы.....	615
Инкреторная функция поджелудочной железы.....	620
Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта.....	625
Функциональное состояние гормональных систем регуляции эритропоэза.....	632
Гормональные исследования в диагностике врождённых и наследственных заболеваний.....	634
Глава 10. Генетические исследования	645
Наследственные заболевания.....	645
Методы диагностики наследственных заболеваний.....	649
Глава 11. Токсикологические исследования	700
Спирты.....	700
Моноксид углерода.....	706
Нитриты.....	708
Наркотические вещества.....	708
Глава 12. Гериатрические изменения в результатах лабораторных исследований	714
Понятие референтной величины в гериатрии.....	714
Типовые изменения в функциональных системах организма при старении.....	715
Приложения	746
Лекарственные препараты, оказывающие влияние на результаты лабораторных тестов.....	746
Референтные величины лабораторных показателей.....	753
Предметный указатель	771

**Вступительное слово заместителя
министра здравоохранения
и социального развития РФ В.И. Стародубова**

**Врач первичного звена — в центре
внимания приоритетного
национального проекта «Здоровье»**

Тяжёлое демографическое положение и неудовлетворительные показатели здоровья населения нашей страны, к сожалению, стали для нас привычными. Начиная с 1991 г. здоровье населения России стремительно ухудшается. В настоящее время смертность в России на 60–80% превышает европейские показатели, а общая продолжительность жизни на 16,4 года меньше, чем в Японии, на 12,9 года — по сравнению с Финляндией, на 12 лет — по сравнению с США. Продолжительность жизни мужского населения сегодня составляет 59 лет, что на 10–15 лет меньше, чем в большинстве развитых стран. Такое положение дел отчасти связано с социально-экономической ситуацией, но *главным образом — со снижением доступности и качества медицинской помощи*. Следует обратить особое внимание на то, что основные причины смертности и инвалидизации потенциально *предотвратимы*. В развитых странах врачи научились предотвращать и лечить многие заболевания и их осложнения. Именно поэтому сегодня повышается роль врачей первичного звена в улучшении показателей здоровья.

Для улучшения состояния здоровья требуются системные преобразования в отрасли здравоохранения. Первым этапом этих преобразований стал приоритетный национальный проект «Здоровье». В центре его внимания — усиление первичного звена медицинской помощи, развитие профилактики и диспансеризации, повышение доступности высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи. Для реализации проекта «Здоровье» разработан целый комплекс мероприятий.

Для врачей

- Осуществление денежных выплат медицинским работникам первичного звена: с начала 2006 г. участковые терапевты, участковые педиатры, врачи общей практики получают прибавку в 10 000 руб., работающие с ними медсёстры — 5000 руб. в месяц. Все остальные врачи поликлинического звена смогут повысить свою заработную плату вдвое за счёт роста тарифов на медицинские услуги и участия в диспансеризации, на которую выделено 17,1 млрд руб.

- Повышение заработной платы врачей, медсестёр, акушеров родильных домов (с 1 января 2006 г.) и женских консультаций (с 1 апреля 2006 г.) в среднем в 1,8 раза за счёт введения системы родовых сертификатов. Эти деньги будут перечисляться в учреждения за каждые роды (5000 руб.) и каждую наблюдаемую беременную (2000 руб.); 60 и 40% этих сумм соответственно разрешено расходовать на повышение заработной платы.
- Осуществление денежных выплат врачам, фельдшерам и медсёстрам «Скорой помощи» (с 1 июля 2006 г.): врачам — 5000 руб. ежемесячно, фельдшерам — 3500 руб., медсёстрам — 2500 руб.
- Осуществление денежных выплат работникам фельдшерско-акушерских пунктов (прибавка на 3500 руб. фельдшерам, 2500 руб. — медсёстрам).
- Подготовка и переподготовка (повышение квалификации) участковых врачей и врачей общей практики: врачи первичного звена должны пройти подготовку и переподготовку в течение 2 лет.

Для пациентов

- Повышение доступности для населения высокотехнологичных видов медицинской помощи: в 2006 г. дорогостоящие операции и лечение смогут получить 128 тыс. россиян (по сравнению с 60 тыс. в 2005 г.).
- Иммунизация населения в рамках национального календаря прививок, а также иммунизация против гриппа. В 2006 г. 10 млн детей будут привиты от гепатита В, 5 млн — от краснухи, 22 млн детей и взрослых — от гриппа.
- Профилактика ВИЧ-инфекции: необходимое лечение получают 15 000 ВИЧ-инфицированных (в 2005 г. его получали только около 4000 человек).
- Обследование новорождённых на галактоземию, адреногенитальный синдром и муковисцидоз.
- Дополнительная диспансеризация работающего населения.
- Улучшение условий оказания медицинской помощи женщинам в период беременности и родов в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения.

Для улучшения материально-технического оснащения ЛПУ

- Оснащение новым диагностическим оборудованием лечебных учреждений первичного звена: в 2006–2007 гг. более 10 000 муниципальных поликлиник и районных больниц будет оснащено новыми аппаратами УЗИ, рентгеновскими установками, эндоскопами, электрокардиографами, лабораторным оборудованием.
- Обеспечение станций «Скорой медицинской помощи»: в 2006 г. будет закуплено 6060 новых автомобилей «Скорой помощи» и реанимобилей и столько же в 2007 г.
- Строительство 15 новых федеральных медицинских центров высоких технологий для повышения доступности современных методов лечения (в первую очередь в кардиохирургии и эндопротезировании).

Следует ещё раз подчеркнуть, что запланированные на ближайшие 2 года преобразования — первая часть системных мероприятий по модернизации отрасли здравоохранения, направленной на улучшение показателей здоровья и качества жизни российских граждан. На этом этапе было принято решение о поддержке именно первичного звена медицинской помощи, на которое ложится наибольшая нагрузка по первому контакту с пациентом, раннему выявлению заболеваний, профилактике, активному посещению острых и хронических больных, ведению хронических больных с наиболее распространёнными заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма и т.д.).

В результате реализации национального проекта «Здоровье» россияне должны получить более качественную первичную медицинскую помощь в амбулаторно-поликлинических лечебных учреждениях, роддомах, женских консультациях, фельдшерско-акушерских пунктах. Следствием восстановления диспансеризации должны стать более ранние диагностика и лечение различных заболеваний. Тому же будут способствовать сокращение очередей на диагностические обследования (УЗИ, ЭКГ, рентгенологические исследования, эндоскопические методы и др.). Улучшение оснащённости станций «Скорой медицинской помощи» и денежные выплаты сотрудникам должны благоприятно отразиться на эффективности оказания медицинской помощи населению в неотложных ситуациях.

Очевидно, что для улучшения качества медицинской помощи денежные выплаты работникам первичного звена должны сопровождаться образовательными мероприятиями среди врачей и средних медицинских работников городских и районных поликлиник. Необходимо серьёзно поднять образовательный уровень современного врача в рамках уже существующей системы повышения квалификации (на базе учреждений последипломного образования), одновременно закладывая основы непрерывного медицинского образования, т.е. постоянного образования во время профессиональной практической деятельности.

Сегодня в России насчитывается около 60 000 врачей первичного звена (участковых терапевтов, участковых педиатров и врачей общей практики) и 70 000 средних медицинских работников. Повышение их квалификации необходимо осуществить в короткие сроки, и именно поэтому по заданию Минздравсоцразвития РФ ведущие клиницисты страны при участии профессиональных медицинских обществ разработали комплект руководств для врачей и средних медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Издания одобрены профессиональными медицинскими обществами России и Ассоциацией профессиональных медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования (АСМОК).

1. «Руководство по первичной медико-санитарной помощи» — базовое руководство, предназначенное участковым терапевтам и врачам общей практики. В данном издании охвачены все основные аспекты работы врача первичного звена, однако особый акцент сделан на таких разделах, как раннее выявление, профилактика, иммунизация заболеваний, диспансеризация. Руководство подготовлено на основании клинических рекомендаций профессиональных медицинских обществ под общей редакцией главных специалистов-экспертов Минздравсоцразвития РФ по терапии, общей врачебной практике и педиатрии (акад. РАМН А.А. Баранов, акад. РАМН И.Н. Денисов, акад. РАМН А.Г. Чучалин).

2. «Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии» предназначено в первую очередь участковым педиатрам, сталкивающимся в своей работе с широким спектром заболеваний и синдромов у детей. Издание подготовлено под общей редакцией главного специалиста-эксперта педиатра Минздравсоцразвития РФ акад. РАМН А.А. Баранова ведущими специалистами Научного центра здоровья детей РАМН и Союза педиатров России.

3. «Руководство по рациональному использованию лекарственных средств (формуляр)» предоставляет врачу первичного звена объективную информацию, необходимую для эффективного и безопасного применения лекарственных средств. Главными редакторами этого руководства выступили акад. РАМН А.Г. Чучалин, чл.-корр. РАМН Ю.Б. Белоусов, чл.-корр. РАМН Р.У. Хабриев, проф. Л.Е. Зиганшина.

4. «Руководство по клиническому обследованию больного» включает подробные сведения по методам физикального (физического) обследования различных органов и систем в кабинете врача, включая гинекологическое обследование, обследование ЛОР-органов, глаз, оценку состояния беременных и т.д. Руководство подробно иллюстрировано и позволяет врачу первичного звена в короткие сроки освежить знания по методике обследования пациента. Главными редакторами руководства выступили акад. РАМН А.А. Баранов, акад. РАМН И.Н. Денисов, акад. РАМН В.Т. Ивашкин, акад. РАМН Н.А. Мухин.

5. «Руководство по медицинской профилактике» посвящено описанию профилактических и скрининговых мероприятий, осуществляемых врачом и фельдшером первичного звена медицинской помощи.

6. «Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии» включает сведения по наиболее распространённой в России патологии — кардиологической. Приводятся подробные сведения по первичной и вторичной профилактике, скринингу, классификациям, диагностике, лечению и реабилитации кардиологических больных.

7. «Руководство по лабораторным методам диагностики» предоставляет оперативную информацию по лабораторным анализам и трактовке выявленных изменений.

8. «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» содержит сведения по всем разделам работы акушера-гинеколога женской консультации и акушерки ФАП.

9. «Руководство по скорой медицинской помощи» посвящено описанию диагностической и лечебной тактики врача и фельдшера при оказании догоспитальной помощи в неотложных ситуациях.

10. «Руководство для средних медицинских работников» содержит сведения по организации работы медицинской сестры, медицинским манипуляциям, входящим в её компетенцию, а также информацию по доврачебной диагностике и особенностям ухода за больными с болезнями различных органов и систем.

11. Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Первичная медико-санитарная помощь» объединяет в электронном виде «Руководство по первичной медико-санитарной помощи», «Руководство по рациональному использованию лекарственных средств», Международную классификацию болезней. Система снабжена единой системой поиска. Для врачей-педиатров дополнительно подготовлена аналогичная электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Амбулаторно-поликлиническая педиатрия».

Уверен, что образовательные инициативы Минздравсоцразвития РФ и ведущих российских специалистов помогут в тяжёлой повседневной работе врача и среднего медицинского работника первичного звена, будут способствовать улучшению качества медицинской помощи и в конечном итоге, наряду с другими мероприятиями, позволят улучшить состояние здоровья наших сограждан.

Докт. мед. наук, проф., акад. РАМН



В.И. Стародубов

Уважаемые коллеги!

В последние годы возможности лабораторной диагностики значительно расширились. Быстро развиваются новые лабораторные технологии, основанные на использовании последних достижений химии, физики, биологии и электроники. Созданы диагностические подходы, обнаруживающие этиологические и патогенетические факторы, раскрывающие существенные свойства многих заболеваний и коренным образом изменяющие результаты лечения.

К началу XXI века лабораторная диагностика стала не только самостоятельным направлением медицинской науки, но и важным элементом доказательной медицины (evidence-based medicine). Разнообразие и сложность информации, которую представляют результаты лабораторных исследований, значительно возросли, также как и увеличилось их значение для практикующего врача в принятии научно обоснованных решений.

Основные задачи, стоящие перед российским здравоохранением, — повышение доступности и качества медицинской помощи, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Одним из первых шагов по реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» стало оснащение лечебно-профилактических учреждений первичного звена диагностическим оборудованием. Усовершенствование лабораторных анализаторов позволит существенно расширить спектр и повысить качество лабораторных исследований, сделать их доступными для большинства граждан нашей страны.

Однако одного лишь оснащения явно недостаточно для выполнения главной задачи приоритетного национального проекта — повышения качества медицинской помощи. Необходимо грамотное, профессиональное толкование полученных результатов, основанное на наиболее современных результатах теоретических и прикладных клинических исследований.

Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики представляет книгу доктора медицинских наук, заслуженного врача Российской Федерации Алексея Алексеевича Кишкуна «Руководство по лабораторным методам диагностики», предназначенную для врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

В клиническом руководстве нашли отражение практически все основные направления деятельности современной клинико-диагностической лаборатории. Всесторонний охват и глубина анализа информации, которую несут результаты лабораторных исследований, а также основанные на доказательной медицине подходы к её клиническому использованию будут, несомненно, полезны и востребованы врачами всех специальностей.

Мы уверены, что настоящее руководство окажет Вам неоценимую помощь в ведении пациентов, позволит детально изучить возможности современных лабораторных методов исследования и их значение для клинической практики и в конечном счёте будет способствовать повышению качества и эффективности отечественного здравоохранения.

*Президент Российской
ассоциации медицинской
лабораторной диагностики,
докт. мед. наук, проф.*



Д.Б. Сапрыгин

ПРЕДИСЛОВИЕ

Характерная черта современного этапа развития клинической медицины — быстрое возрастание роли лабораторной диагностики. Степень развития лабораторной службы, по мнению компетентных экспертов, наряду со службами лучевой диагностики, относится к первостепенным рейтинговым критериям. Лучшие клиники мира характеризуются хорошо развитыми службами лабораторной диагностики. По данным ВОЗ, доля лабораторных исследований составляет не менее 60% общего количества различных видов исследований, проводимых во всех лечебных учреждениях мира.

Современной клинической лабораторной диагностике присущи следующие особенности.

- Глубокое проникновение в существо и механизм патологического процесса на основе всей суммы знаний в различных областях медицинской науки — генетике, молекулярной биологии, иммунологии, биологии клетки, физиологии.
- Применение разнообразных методологических подходов для выявления расстройств, присущих тем или иным формам патологии.
- Стремление к точному учёту потребностей клинической практики, к достоверной лабораторной информации для диагностики болезней и слежения за их течением и результатами лечения.

В связи с развитием клинической лабораторной диагностики практикующий врач сталкивается с широким спектром лабораторной информации, что обуславливает необходимость её понимания, обобщения и клинической трактовки.

Гематологические и общеклинические анализы применяются в практической медицине более 100 лет. Тем не менее, несмотря на такой длительный срок, многие из них не утратили своего значения и в настоящее время. В нашей стране в общей структуре лабораторных исследований на долю гематологических и общеклинических анализов приходится более 30%. Многим врачам представляется, что об этих видах лабораторных анализов всё или почти всё сказано и написано. В действительности это не совсем так. Бурное развитие современных технологий позволило добиться значительных успехов в отношении повышения клинической информативности и качества результатов гематологических и общеклинических исследований. В первую очередь это связано с активным использованием в практике лабораторий гематологических автоанализаторов, которые представляют информацию о более чем 30 параметрах и характеристиках клеток крови, автоматизированных анализаторов мочи и других биологических жидкостей организма (например, эякулята). Во-вторых, за последние годы международными сообществами врачей разработаны научно обоснованные критерии постановки диагноза, где целому ряду гематологических и общеклинических анализов отводится приоритетное значение. Знание этих критериев и их использование в

повседневной клинической практике — обязательное требование доказательной медицины.

В общей структуре лабораторных исследований в наиболее развитых странах мира на долю биохимических анализов приходится 55–60%, в Российской Федерации — 11–13%. Во многом такая диспропорция связана не только с недостаточной оснащённостью отечественных лабораторий необходимым оборудованием и реактивами, но и с незнанием врачами-клиницистами всей глубины и полезности той информации, которую несут результаты биохимических исследований.

Проблема обеспечения безопасности пациента, особенно при использовании инвазивных и агрессивных методов лечения, во многом зависит от правильной оценки системы гемостаза. Однако и в этой области наши знания остаются на уровне середины XX столетия. Вместе с тем клиническая лабораторная диагностика активно использует новые технологии диагностики нарушений системы гемостаза, которые позволяют своевременно выявлять даже незначительные отклонения в свёртывающей системе крови.

За последние 10 лет коренным образом изменилась социальная среда нашего общества. В повседневной жизни врачу-клиницисту всё чаще приходится сталкиваться с проблемами наркомании, токсикомании и алкоголизма. Клиническая лабораторная диагностика обладает огромным, но невостребованным потенциалом, способным помочь врачу-клиницисту решать и эти сложные проблемы.

В настоящее время созданы новые диагностические технологии, позволяющие выявлять этиологические агенты и патогенетические факторы многих заболеваний и коренным образом изменяющие результаты лечения. Пожалуй, наиболее впечатляющие результаты внедрения этих технологий достигнуты в области иммунологии и диагностики инфекционных заболеваний. В области клинической иммунологии эти достижения связаны с использованием моноклональных антител (АТ) для иммунофенотипической характеристики клеток крови. Традиционные морфологические и цитохимические исследования клеток субстрата болезни (кровь, красный костный мозг, лимфатические узлы, селезёнка и т.д.) во многих случаях, особенно при лимфопролиферативных заболеваниях, не позволяли выявить всё многообразие вариантов морфологически сходных форм и установить источник происхождения патологического клона. Вместе с тем каждой стадии дифференцировки гемопоэтических клеток соответствует свой набор Ag (Ag), которые по Международной классификации называются дифференцировочными и разделяются на кластеры дифференцировки, обозначаемые CD. Использование моноклональных АТ к различным кластерам дифференцировки позволяет не только установить происхождение патологических клеток, но и значительно улучшить результаты лечения. Например, внедрение иммунофенотипирования позволило разработать программу терапии различных форм острых лейкозов у детей. Острый лимфобластный лейкоз

(ОЛЛ) у детей из предшественников В-клеток (маркёры DR⁺, CD10⁺) — самый частый (75% всех случаев) вариант болезни; своевременное проведение адекватной программы лечения (1 мес индукции и 2 года поддерживающей терапии) позволяет добиться выздоровления в 70% случаев.

Внедрение в клиническую практику тест-систем на основе иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилуминесцентного анализа, которые способны выявлять АТ различных классов, позволило значительно повысить информативность серологических методов диагностики инфекционных заболеваний, их клиническую и аналитическую чувствительность и специфичность.

Однако наиболее значительные успехи в диагностике инфекций связаны с внедрением в практику лабораторий метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). За короткий срок использование этого метода стало «золотым» стандартом в диагностике ряда инфекционных заболеваний и оценке эффективности проведённого лечения. Кроме того, ПЦР позволила осуществлять быструю этиологическую диагностику многих инфекций (в течение 1 дня), о наличии которых прежде врачом-клиницистом высказывалось только предположительное мнение. Количественная постановка ПЦР — реальность современной клинической практики, а впереди ещё внедрение этого метода для определения природной и приобретённой резистентности к антибиотикам возбудителей инфекционных заболеваний.

Разнообразие иммунологических и серологических методов лабораторных исследований, многогранность и сложность информации, которую несут результаты этих анализов, вызывают определённые сложности у практикующих врачей. Помочь врачу-клиницисту разобраться в этом большом потоке лабораторной информации, выбрать нужные тесты для диагностики болезни и правильно оценить их результаты — главная цель этой книги.

За последние годы значительно расширились наши представления об интегративной роли эндокринной системы и её непосредственном участии в патогенезе многих заболеваний. Эндокринная система играет важнейшую роль в адаптации к условиям окружающей среды. Более того, эндокринная система не только «соединитель», регулятор, но и передатчик эффектов других интегративных систем организма человека. Многие реакции на стресс реализуются и обеспечиваются на уровне эндокринной системы, а её дисрегуляция приводит к формированию основных болезней человека (артериальная гипертензия, атеросклероз, онкологические заболевания). Однако клинические проявления этих болезней — поздние признаки давно возникших нарушений эндокринной системы. В связи с этим врачу любой специальности всё чаще приходится сталкиваться с необходимостью постоянно получать информацию о состоянии эндокринной системы для своевременного оказания пациенту необходимой помощи.

Открытие натрийуретических пептидов, секретируемых кардиомиоцитами, лептина и адипсина, синтезируемых жировой тканью, поставило на повестку дня вопрос о вероятности того, что все ткани организма человека продуцируют гормоны. Изучение их роли в регуляции гомеостаза актуальны для более глубокого понимания патогенеза многих заболеваний.

Активное изучение ещё одной группы биологических веществ — факторов роста, играющих важную роль в росте, развитии и дифференциации клеток путём пара- и аутокринной секреции, уже в настоящее время требует от врача-клинициста знаний и в этой области клинической эндокринологии.

С точки зрения доказательной медицины практикующий врач любой специальности должен иметь представления о научно обоснованных критериях постановки диагноза эндокринных заболеваний, целях и методах лечения, показаниях к оперативным вмешательствам.

Лабораторные исследования занимают ведущее место в диагностике эндокринных нарушений. Их разнообразие и информативность чрезвычайно возросли за последние годы, одновременно увеличилось их значение в выборе научно обоснованных действий врача-клинициста.

Генетические дефекты лежат в основе многих заболеваний, в том числе и эндокринопатий. Однако до последнего времени методы исследования, позволяющие выявлять эти дефекты, оставались недоступными для практических лечебных учреждений. Вместе с тем достижения в области молекулярной биологии и, в частности разработка ПЦР, позволяют надеяться на то, что уже в ближайшее время генетические исследования станут обычным явлением для клинико-диагностических лабораторий.

В представленной книге врач любой специальности найдёт ответы на многие из поставленных проблем. Помочь врачу-клиницисту разобраться в большом потоке лабораторной информации, выбрать нужные тесты для диагностики болезни и правильно оценить их результаты — главная цель этой книги. Вместе с тем необходимо помнить о том, что результаты лабораторных исследований приобретают действительную ценность только при целенаправленном назначении и правильной оценке в сопоставлении с клинической картиной заболевания. В связи с этим материал, изложенный в данной книге, представляется не только полезным для врача любой специальности, но и жизненно необходимым.

Докт. мед. наук, проф.



Кишкун А.А.

Список аббревиатур

ВТА — опухолевый Аг мочевого пузыря
CA 19-9 — карбогидратный Аг
CD — кластеры дифференцировки
CYFRA-21-1 — фрагмент цитокератина-19
СРБ — С-реактивный белок
ЕА — ранний Аг вируса
Эпстайна—Барр (early antigen)
EBNA — ядерный Аг вируса
Эпстайна—Барр (Epstein-Barris nucleic antigen)
HAV — вирус гепатита А
Hb — гемоглобин
HbA_{1c} — гликозилированный Hb
HB_eAg — ядерный Аг вируса гепатита В
HbCO — карбоксигемоглобин
HB_eAg — антиген е вируса гепатита В
HB_sAg — поверхностный Аг вируса гепатита В
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
HDV — вирус гепатита D
HEV — вирус гепатита Е
HGV — вирус гепатита G
HLA — главный комплекс гистосовместимости (Human Leucocyte Antigens)
Hr — гаптоглобин
Ht — гематокрит
Ig — иммуноглобулин, иммуноглобулины
IgA — иммуноглобулин А
IgD — иммуноглобулин D

IgE — иммуноглобулин Е
IgG — иммуноглобулин G
IgM — иммуноглобулин М
INR — международное нормализованное отношение (МНО) (International Normalized Ratio)
ISI — международный индекс чувствительности (International Sensitivity Index)
LE-клетки — клетки красной волчанки
LKM — АТ к микросомальному Аг печени и почек
МА — мембранный Аг вируса Эпстайна—Барр (membrane antigen)
MCH — среднее содержание Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin)
MCHC — средняя концентрация Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV — средний объём эритроцита
MPV — средний объём тромбоцита (mean platelet volume)
p_aCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
p_aO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин А (pregnancy-associated plasma protein A)
PLT — содержание тромбоцитов в крови
PTR — протромбиновый коэффициент

RBC — содержание эритроцитов в крови
 RDW — показатель распределения эритроцитов по объёму
 SCC — Аг плоскоклеточной карциномы
 TNF — фактор некроза опухолей
 VCA — Аг вирусного капсида вируса Эпштейна–Барр (virus capsid antigen)
 WBC — содержание лейкоцитов в крови
 * или # или OMIM с последующим кодом из 6 цифр — по КATALOGу наследственных болезней (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).
 p — ауточомное рецессивное наследование
 X — связанное с X-хромосомой наследование
 Y — ауточомное доминантное наследование
 17-ГПГ — 17 α -гидроксипрогестерон
 17-КС — 17-кетостероиды
 17-ОКС — 17-оксикортикостероиды
 5-АЛК — 5 δ -аминолевулиновая кислота
 α_2 -АП — α_2 -антиплазмин
 β -ХГ — β -хорионический гонадотропин (β -субъединица хорионического гонадотропина)
 Аг — антиген, Аг
 АГМ — АТ к гладкой мускулатуре
 АГС — аденогенитальный синдром
 АДГ — антидиуретический гормон
 АДФ — аденозиндифосфат
 АКГГ — адренотропный гормон
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АМА — антимитохондриальные АТ

АНП — атриальный натрийуретический пептид
 Анти-БМК — АТ к базальной мембране клубочков
 АНЦА — АТ к цитоплазме нейтрофилов
 Апо-А — аполипопротеин А
 Апо-В — аполипопротеин В
 АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
 АСЛО — антистрептолизин О
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 АТ — антитело, АТ
 АТIII — антитромбин III
 АТФ — аденозинтрифосфат
 АФП — α -фетопропротеин
 АФС — антифосфолипидный синдром
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
 ВА — волчаночный антикоагулянт
 ВГД — вирусный гепатит D
 ВГГ — вирусный гепатита G
 ВГА — вирусный гепатит А
 ВГВ — вирусный гепатит В
 ВГЕ — вирусный гепатит Е
 ВГС — вирусный гепатит С
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВПГ — вирус простого герпеса
 ГТП — γ -глутамилтранспептидаза
 ГлДГ — глутаматдегидрогеназа
 ГЛП — гиперлипопротеинемия
 ГП — глутатионпероксидаза
 ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон

ГРИГ — гонадотропин-
 релизинггибирующий гормон
 ГЭПЭО — гастроэнтеропанкреа-
 тические эндокринные опухоли
 ДВС — диссеминированное
 внутрисосудистое свёртывание
 (крови)
 ДГТ — дигидротестостерон
 ДГЭА — дегидроэпиандростерон
 ДГЭАС — дегидроэпиандростерона
 сульфат
 ДЛП — дислипопроteinемия
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая
 кислота
 Дпид — дезоксипиридинолин
 ЖКТ — желудочно-кишечный
 тракт
 ИБС — ишемическая болезнь
 сердца
 ИЛ — интерлейкин
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИПФР — инсулиноподобный
 фактор роста
 ИФА — иммуноферментный
 анализ
 КК — креатинкиназа общая
 КК-МВ — МВ-фракция
 креатинкиназы
 КК-МВ mass — количественное
 содержание МВ-фракции
 креатинкиназы
 КонА — конканавалин А
 КОС — кислотно-основное
 состояние
 КПИ — кариопикнотический
 индекс
 КРГ — кортикотропин-релизинг-
 гормон
 ЛГ — лютеинизирующий гормон
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ЛИИ — лейкоцитарный индекс
 интоксикации
 ЛП — липопроteinы
 ЛП(а) — липопроtein (а)

ЛПВП — липопроteinы высокой
 плотности
 ЛПВП-ХС — холестерин
 липопроteinов высокой
 плотности (α -холестерин)
 ЛПНП — липопроteinы низкой
 плотности
 ЛПНП-ХС — холестерин
 липопроteinов низкой плотности
 (β -холестерин)
 ЛПОНП — липопроteinы очень
 низкой плотности
 ЛПОНП-ХС — холестерин
 липопроteinов очень низкой
 плотности (пре- β -холестерин)
 ЛС — лекарственные средства
 МЕ — международная единица
 МНО — международное
 нормализованное отношение
 МР — микрореакция преципитации
 МСА — муциноподобный
 ассоциированный Ag
 МЭН — множественные
 эндокринные неоплазии
 НСЕ — нейронспецифическая
 енолаза
 НСТ — нитросиний тетразолий
 ОЖСС — общая железосвязывающая
 способность сыворотки крови
 ОЛЛ — острый лимфобластный
 лейкоз
 ОнЛЛ — острый
 нелимфобластный лейкоз
 ОП — отношение правдоподобия
 ОПН — острая почечная
 недостаточность
 ОПП — острая перемежающаяся
 порфирия
 ПДРФ-анализ — анализ
 полиморфизма длины
 рестрикционных фрагментов

ПДФ — продукты деградации фибриногена/фибрина
 Пид — пиридинолин
 ПРГ — пролактин-рилизинг-гормон
 ПРИГ — пролактин-рилизингингибирующий гормон
 ПСА — простатический специфический Аг
 ПТГ — паратиреоидный гормон
 ПТТГ — пероральный тест на толерантность к глюкозе (глюкозотолерантный тест)
 ПЦ — предсказательная ценность (исследования)
 ПЦОР — предсказательная (прогностическая) ценность отрицательного результата (исследования)
 ПЦПР — предсказательная (прогностическая) ценность положительного результата (исследования)
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РИА — радиоиммунный анализ
 РИФ — реакция иммунофлюоресценции
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 РПГА — реакция пассивной (непрямой) гемагглютинации
 РСК — реакция связывания комплемента
 РТГА — реакция торможения гемагглютинации
 РЭА — раково-эмбриональный Аг
 сТ₃ — свободный трийодтиронин
 сТ₄ — свободный тироксин
 СКВ — системная красная волчанка

СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СОД — супероксиддисмутаза
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита
 ССГ — стероидсвязывающий глобулин
 СТГ — соматотропный гормон
 СТРГ — соматотропин-рилизинг-гормон
 Т₃ — трийодтиронин
 Т₄ — тироксин
 ТГ — триглицериды
 ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон
 ТСГ — тироксинсвязывающий глобулин
 ТТГ — тиреотропный гормон
 ФАБ — франко-американо-британская классификация острых лейкозов
 ФГА — фитогемагглютинин
 ФСГ — фолликулоstimулирующий гормон
 ХГ — хорионический гонадотропин
 ХПН — хроническая почечная недостаточность
 ХС — холестерин
 цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
 цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
 ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
 ЦМВ — цитомегаловирус
 ЦНС — центральная нервная система

Глава 1

Технология оценки результатов лабораторных исследований

Результаты лабораторных исследований (информация) — единственный продукт, производимый лабораторией. При интерпретации результатов анализов необходимо оценить, значимы ли обнаруженные отклонения величин исследуемых параметров от нормальных показателей (референтных величин); имеют ли эти отклонения физиологический характер или они являются патологическими (то есть нет ли оснований объяснить их какими-либо физиологическими или иными, не связанными с болезнью причинами); насколько надёжно эти отклонения или их сочетание позволяют подтвердить диагноз определённой болезни.

Понятие референтной величины

Важнейший этап оценки результатов лабораторных исследований — установление отличия нормы от патологии. Это нетрудно сделать при явном отклонении показателей от нормы. Однако большинство результатов лабораторных анализов непросто разделить на «норму» и «патологию», поскольку они по природе своей не дихотомические и не имеют отчётливых разрывов или двух различных пиков, из которых один соответствовал бы нормальному результату, а другой — патологическому. Объясняется это несколькими причинами.

Во-первых, разделение биологической популяции людей по многим лабораторным показателям на больных и здоровых невозможно даже с теоретической точки зрения. Заболевание может развиваться незаметно, проявляясь постепенным переходом от небольших отклонений показателя к высоким по мере нарастания дисфункции.

Во-вторых, здоровые и больные фактически принадлежат к двум различным популяциям, но когда эти две популяции перемешаны, распознать каждую из них в общей массе практически невозможно, поскольку у различных больных один и тот же показатель может принимать различные значения, перекрывая значения этого показателя у здоровых; кроме того, количество больных в общей популяции невелико.

Чтобы трактовать данные лабораторных исследований, необходимо сравнивать их с нормальными величинами, поэтому важно определить, что такое нормальный показатель. Нормальные показатели — показатели, выявляемые у здоровых людей, однако в группах последних они могут иметь различные числовые значения. Это обусловлено индивидуальными особенностями обмена веществ, гемопоэза, функционирования тех или иных органов. Нормальные лабораторные показатели определяют путём выборочного обследования здоровой популяции людей, например, специально отобранных призывников или студентов, группируемых по возрасту и полу. При проведении исследований некоторые факторы должны быть стандартизованы. Например, при исследовании крови её необходимо забирать натощак, способ забора у всех обследуемых должен быть одинаковым,

так же как и метод определения исследуемых показателей. Математический анализ результатов, полученных при таких исследованиях, позволил выделить два основных класса параметров биоматериалов здоровых людей. Одни из них подчиняются закону Гауссова (нормального) распределения, другие — биномиальному распределению.

Например, всем обследуемым определяют концентрацию глюкозы в крови и строят кривую распределения. Среднюю величину рассчитывают делением суммы всех результатов на их количество.

$$X_{cp} = \frac{\sum X_i}{n}$$

где: X_{cp} — средняя величины; n — количество результатов, X_i — значение отдельного результата ($\sum X_i$ — сумма всех результатов).

Дисперсию средней величины при распределении Гаусса можно выразить среднеквадратическим отклонением (SD), которое рассчитывают с помощью следующей формулы.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (X_i - X_{cp})^2}{n - 1}}$$

Как правило, распределение биологических объектов по степени выраженности одного из признаков описывает кривая Гаусса (рис. 1-1), это подразумевает, что в интервал, где величина признака колеблется в пределах $M \pm 2SD$ (применительно к концентрации глюкозы в крови — 3,9–6,38 ммоль/л) попадает более 95% биологических объектов; тем не менее почти у 5% лиц здоровой популяции концентрация глюкозы не входит в интервал $M \pm 2SD$. Именно поэтому критерием диагностики сахарного диабета считают концентрацию глюкозы в крови 7 ммоль/л и выше, а пациентов с результатами в пределах 6,38–6,9 ммоль/л относят к группе риска по данному заболеванию.

Таким образом, если распределение признака отвечает закону Гаусса, то нормальные лабораторные показатели определяют как среднее значение показателя для здоровой популяции ± 2 стандартных отклонения ($\pm 2SD$).

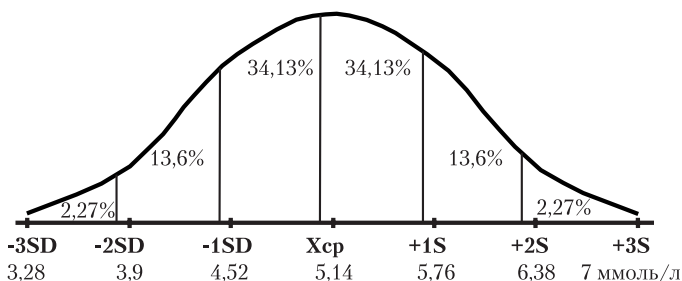


Рис. 1-1. Гауссово распределение (на примере концентрации глюкозы в крови у здоровых лиц).

Вместе с тем у 5% здоровых людей значение показателя выходит за пределы указанного диапазона. Приведённой математической закономерности подчиняется распределение значительной части лабораторных показателей химического и клеточного состава крови.

Ко второй группе лабораторных показателей относят результаты, для которых расчёт средней величины и среднеквадратичного отклонения невозможен. Поэтому для таких показателей вместо наиболее частой нормальной величины определяют и указывают пределы нормальных колебаний. Можно просто указать диапазон полученных результатов от самой малой до самой большой величины, но чаще отсекают 3% первых величин (снизу) и 3% последних (сверху).

Вместе с тем нормальные лабораторные показатели различных веществ, которыми нередко пользуются в лабораторной диагностике, включают только общую биологическую вариацию без учёта отдельных факторов, что снижает диагностическую ценность лабораторных тестов. Поэтому на смену термину «нормальные лабораторные показатели» приходит концепция референтных величин. Референтные величины дают представление о диапазоне, в котором располагаются нормальные величины. Смысл этого введения состоит в том, что результаты лабораторного исследования сравнивают с референтными величинами, полученными в чётко определённых условиях с учётом отдельных факторов, влияющих на биологическую вариацию. Референтные величины в настоящее время установлены для ограниченного количества показателей (приблизительно 150). Установление референтных интервалов колебаний для каждого лабораторного параметра имеет существенное значение для всей проблемы надёжности лабораторной информации, так как сравнение с ними служит основанием для принятия диагностических и лечебных решений.

При оценке результатов лабораторных исследований необходимо помнить, что референтные величины являются статистическими данными 95% популяции, и отклонения за пределы диапазона не обязательно указывают на наличие патологии.

Как правило, стандартный набор биохимических исследований, применяемых в обычных лечебных учреждениях, включает не менее 10–12 тестов. Вероятность того, результаты всех 12 тестов окажутся нормальными, невелика. При статистическом анализе установлено, что при определении 8 показателей результат одного из них будет «патологическим» приблизительно у 25% здоровых лиц, а при проведении 20 тестов одно или более отклонений от нормы выявят у 55% [Statland B.E. et al., 1977]. Приведённые данные подтверждают мысль о том, что каждое лабораторное исследование следует назначать обдуманно, по строгим показаниям, а перечень скрининговых тестов должен быть ограниченным.

Таким образом, приблизительно у 5% здоровых людей выявляют «ненормальные» лабораторные показатели, поэтому не все значения, выходящие за пределы нормы, следует расценивать как патологические. И напротив, не всегда показатель, лежащий в интервале $M \pm 2SD$, следует считать нормальным, так как диапазон многих параметров достаточно широк. Например, в норме гематокрит (Ht) у мужчин варьирует от 42 до 52%. Массивная кровопотеря может привести к падению Ht от 52 до 42%. Показатель 42% не вызовет тревоги у врачей, поскольку он относится к диапазону нормальных величин, хотя для конкретного пациента такое снижение может быть

клинически значимым. Поэтому каждый врач должен помнить об изменчивости нормы, связанной с внутрииндивидуальными и межиндивидуальными вариациями. По этой же причине лучшими референтными величинами для конкретного пациента следует считать стабильные результаты лабораторных исследований, полученные при его обследовании в течение нескольких лет.

Факторы, оказывающие влияние на результаты исследований

При оценке результатов лабораторных исследований необходимо учитывать целый ряд проблем, основные из которых приведены ниже.

- Проблема многообразия факторов, влияющих на результаты исследований.
- Проблема биологической вариации лабораторных параметров, включая понятие «нормативного лабораторного показателя» (референтной величины).
- Понятие о диагностически значимых (патологических) отклонениях лабораторных результатов.
- Понятие о диагностической чувствительности и специфичности лабораторных тестов, их значимости для дифференциальной диагностики.
- Проблема порогов решений (пороговых величин лабораторных показателей, требующих принятия диагностических или лечебных решений).

На рис. 1-2 представлена последовательность оценки результатов лабораторных исследований, которая может оказать значительную помощь практическому врачу. Из схемы видно, что оценка результатов лабораторных исследований включает в себя не только анализ их качества на чисто техническом и аналитическом уровне, но и анализ биологической вариабельности для того, чтобы результаты исследований были максимально информативными и надёжными в диагностическом, лечебном и прогностическом смысле.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАЦИЯ

Результаты лабораторных исследований подвержены влиянию биологической и аналитической вариации. Если аналитическая вариация зависит от условий выполнения теста, то величина биологической вариации — от целого комплекса факторов. Общая биологическая вариация исследуемых показателей обусловлена внутрииндивидуальной вариацией, наблюдаемой у одного и того же человека в результате влияния биологических ритмов (разное время дня, года), и межиндивидуальной вариацией, вызванной как эндогенными, так и экзогенными факторами, главные из которых представлены на рис. 1-3.

Факторы биологической вариации (физиологические факторы, факторы среды, условия взятия пробы, токсичные и терапевтические факторы) могут оказать влияние на результаты лабораторных исследований. Часть из них способна вызывать реальные отклонения лабораторных результатов от референтных значений вне связи с патологическим процессом [Меньшиков В.В., 1995]. К таким факторам относят следующие.

- Физиологические закономерности (влияние расы, пола, возраста, типа сложения, характера и объёма привычной активности, питания).
- Влияние окружающей среды (климат, геомагнитные факторы, время года и суток, состав воды и почвы в зоне обитания, социально-бытовая среда).

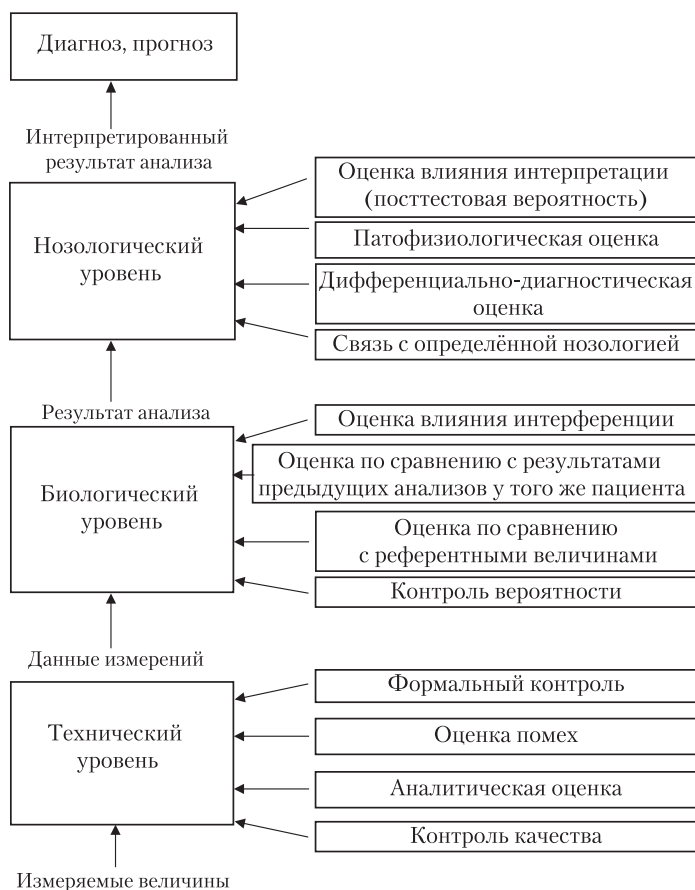


Рис. 1-2. Последовательность оценки результатов лабораторных исследований

- Воздействие профессиональных и бытовых токсичных средств [алкоголь, никотин, наркотики) и ятрогенные влияния (диагностические и лечебные процедуры, лекарственные средства (ЛС)].
- Условия взятия пробы (приём пищи, физическая нагрузка, положение тела, стресс во время взятия пробы и др.).
- Методика взятия крови (способ взятия, средства и посуда, консерванты и т.д.).
- Неправильный (по времени) забор материала.
- Условия (температура, встряхивание, влияние света) и время транспортировки биоматериала на исследования в лабораторию.



Рис. 1-3. Факторы, влияющие на биологическую вариацию [Гаранина Е.Н., 1997].

Рассмотрим влияние наиболее важных факторов на результаты лабораторных анализов.

Приём пищи. Режим питания, состав принимаемой пищи, перерывы в её приёме оказывают существенное влияние на ряд показателей лабораторных исследований. После 48 ч голодания может увеличиваться концентрация билирубина в крови. Голодание в течение 72 ч снижает концентрацию глюкозы в крови у здоровых людей до 2,5 ммоль/л (45 мг%), увеличивает

концентрацию триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот без значительных изменений концентрации холестерина (ХС) [Statland B.E. et al., 1973].

Употребление жирной пищи может повысить концентрацию калия, ТГ и щелочной фосфатазы. Активность щелочной фосфатазы в таких случаях может особенно увеличиваться у людей с О- или В-группой крови [Remes K. et al., 1994]. Физиологические изменения после употребления жирной пищи в виде гиперхиломикронемии могут увеличивать мутность сыворотки (плазмы) крови и тем самым влиять на результаты измерения оптической плотности. Повышение концентрации липидов в сыворотке крови может быть после употребления пациентом масла, крема или сыра, что приведёт к ложным результатам и потребует повторного анализа.

Потребление большого количества мяса, то есть пищи с высоким содержанием белка, может увеличить концентрации мочевины и аммиака в сыворотке крови, уратов в моче. Пища с высоким отношением ненасыщенных жирных кислот к насыщенным может вызвать снижение концентрации ХС в сыворотке крови, а пища, богатая пуринами, вызывает увеличение концентрации уратов. Бананы, ананасы, томаты, авокадо богаты серотином. При их употреблении за 3 дня до исследования мочи на 5-оксииндолуксусную кислоту даже у здорового человека её концентрация может быть повышенной. Напитки, богатые кофеином, увеличивают концентрацию свободных жирных кислот и вызывают выход катехоламинов из надпочечников. Приём алкоголя увеличивает в крови концентрацию лактата, мочевой кислоты и ТГ.

Общее правило для исключения влияния принимаемой пищи на результаты лабораторных исследования — забор крови после 12-часового голодания.

Физические упражнения. Физическая нагрузка может оказывать как преходящее, так и длительное влияние на различные параметры гомеостаза. Преходящие изменения включают в себя вначале снижение, а затем увеличение концентрации свободных жирных кислот в крови, повышение на 180% концентрации аммиака и на 300% — лактата, увеличение активности креатинкиназы (КК), аспартат аминотрансферазы (АСТ), лактат дегидрогеназы (ЛДГ) [Garza D., Becan-McBride K., 1989]. Физические упражнения активируют свёртывание крови, фибринолиз и функциональную активность тромбоцитов. Изменения указанных показателей связаны с активацией метаболизма, они обычно возвращаются к исходным (до физической нагрузки) значениям вскоре после прекращения физической деятельности. Тем не менее активность некоторых ферментов (альдолаза, КК, АСТ, ЛДГ) может оставаться повышенной в течение 24 ч после 1-часовой интенсивной физической нагрузки. Длительная физическая нагрузка увеличивает концентрацию в крови половых гормонов, включая тестостерон, андростендион и лютеинизирующий гормон (ЛГ) [Henry J.B., 1996].

Эмоциональный стресс может вызывать преходящий лейкоцитоз, снижение концентрации железа и изменение уровня катехоламинов в крови. Сильное беспокойство, сопровождаемое гипервентиляцией, вызывает дисбаланс кислотно-основного состояния (КОС) с увеличением концентрации лактата и жирных кислот в крови.

Другие факторы. Среди других факторов, влияющих на результаты исследований, имеют значение суточные ритмы гомеостаза, возраст, пол, беременность, географическое положение местности, высота над уровнем моря, температура окружающей среды, курение. У курильщиков может

быть повышена концентрация карбоксигемоглобина (HbCO), катехоламинов в плазме крови и кортизола в сыворотке крови. Изменения концентрации этих гормонов часто приводят к снижению количества эозинофилов, в то время как содержание нейтрофилов, моноцитов и свободных жирных кислот увеличивается. Курение приводит к увеличению концентрации гемоглобина (Hb), количества эритроцитов, среднего объёма эритроцита (MCV) и снижению количества лейкоцитов. В связи с этим лабораториям рекомендуется устанавливать свои локальные референтные (нормальные) величины для своей популяции.

Для того чтобы уменьшить влияние приведённых факторов на результаты анализов, перед забором крови на исследование необходимо воздержание от физических нагрузок и приёма алкоголя, изменений в питании в течение 24 ч. Пациент не должен принимать пищу после ужина, ему необходимо лечь спать накануне в обычное для него время и встать не позднее чем за 1 ч до взятия крови [Alstorn T. et al., 1993]. Рекомендуется производить забор крови у пациента в ранние утренние часы после 12-часового ночного голодания (базовое состояние), что позволяет максимально стандартизировать условия исследования.

Лекарственные средства. Некоторые ЛС могут оказывать существенное влияние на результаты исследований. Например, приём ацетилсалициловой кислоты при определении времени длительности кровотечения по Дукке следует отменить за 7–10 дней до исследования, в противном случае можно получить патологический результат. В случае, если принимаемое пациентом ЛС может повлиять на результат анализа, и при невозможности его отмены необходимо информировать об этом лабораторию.

Влияние ЛС на результаты лабораторных исследований может быть двух типов.

- Физиологическое влияние *in vivo* (в организме пациента) ЛС и их метаболитов.
- Влияние *in vitro* (на химическую реакцию, используемую для определения показателя) благодаря химическим и физическим свойствам ЛС (интерференция).

Физиологическое влияние ЛС и их метаболитов во многом известны практически врачам (более подробно — см. главу 6). Рассмотрим значение интерференции, то есть вмешательства постороннего фактора в результаты анализа.

Интерференция может быть вызвана наличием в пробе биоматериала как эндогенного, так и экзогенного вещества. К основным эндогенным интерферирующим факторам относят следующие.

- Гемолиз, то есть разрушение эритроцитов с выходом в жидкую часть крови ряда внутриклеточных компонентов (Hb, ЛДГ, калия, магния и др.), что изменяет истинные результаты определения концентрации/активности таких компонентов крови, как билирубин, липаза, КК, ЛДГ, калий, магний и др.
- Липемия, извращающая результаты ряда колориметрических и нефелометрических методов исследования (особенно при исследовании фосфора, общего билирубина, мочевой кислоты, общего белка, электролитов).
- Парапротеинемия, вызывающая изменения результатов определения некоторыми методами фосфатов, мочевины, КК, ЛДГ, амилазы.

Наиболее частые экзогенные интерферирующие факторы — ЛС или их метаболиты. Так, при определении катехоламинов флуориметрическим методом в моче интенсивную флуоресценцию может вызывать принимаемый пациентом тетрациклин; метаболит пропранолола 4-гидроксипропранолол интерферирует при определении билирубина методами Йендрассика–Грофа и Эвелина–Меллоя.

Выявить интерференцию ЛС — одна из задач врача клинической лабораторной диагностики. Важный шаг для решения этой проблемы — контакт с клиницистом для выяснения характера принимаемых пациентом препаратов.

Положение тела при заборе крови также влияет на ряд показателей. Так, смена пациентом положения лёжа на положение сидя или стоя приводит к гидростатическому проникновению воды и фильтрующихся веществ из внутрисосудистого пространства в интерстициальное. Вещества, имеющие большую молекулярную массу (белки), и клетки крови со связанными с ними веществами не проходят в ткани, поэтому их концентрация в крови повышается (ферменты, общий белок, альбумин, железо, билирубин, ХС, ТГ, ЛС, связанные с белками, кальций). Могут увеличиваться концентрация Hb, Ht, количество лейкоцитов.

Место и техника забора крови также могут оказать существенное влияние на результаты лабораторных тестов (например, наложение жгута на период времени более 2 мин при заборе крови из вены может привести к гемоконцентрации и увеличению концентрации в крови белков, факторов коагуляции, содержания клеточных элементов). Лучшее место забора крови на анализы — локтевая вена. Следует также отметить, что венозная кровь — лучший материал не только для определения биохимических, гормональных, серологических, иммунологических показателей, но и для общеклинического исследования. Это обусловлено тем, что применяемые в настоящее время гематологические анализаторы, с помощью которых проводят общеклинические исследования крови (подсчёт клеток, определение Hb, Ht и др.), предназначены для работы с венозной кровью, и в большинстве своём в странах, где их производят, они сертифицированы и стандартизированы для работы только с венозной кровью. Выпускаемые фирмами калибровочные и контрольные материалы также предназначены для калибровки гематологических анализаторов по венозной крови. Помимо этого, при заборе крови из пальца возможен ряд методических особенностей, которые стандартизировать очень трудно (холодные, цианотичные, отёчные пальцы, необходимость в разведении исследуемой крови и др.), что приводит к значительным разбросам в получаемых результатах и как следствие — к необходимости повторных исследований для уточнения результата. Для общеклинического исследования кровь из пальца рекомендуют забирать в следующих случаях.

- При ожогах, занимающих большую площадь поверхности тела пациента.
- При наличии у пациента очень мелких вен или их малой доступности.
- При выраженном ожирении пациента.
- При установленной склонности к венозному тромбозу.
- У новорождённых.

Пункцию артерии для забора крови используют редко (преимущественно для исследования газового состава артериальной крови).

Время и условия транспортировки проб биологического материала также играют важную роль в обеспечении качества результатов лабораторных исследований. При доставке материала в лабораторию всегда необходимо помнить об особенностях некоторых проб. Например, при заборе артериальной крови для исследования газового состава ёмкость с кровью должна быть хорошо закупорена, погружена в ледяную воду и как можно скорее доставлена в лабораторию, поскольку гликолиз в эритроцитах и лейкоцитах вызывает снижение рН, если проба будет находиться приблизительно 20 мин при комнатной температуре. Эти требования необходимо соблюдать и при исследовании капиллярной крови, которую забирают в гепаринизированные капилляры. Кровь для исследования на адренокортикотропный гормон (АКТГ), ангиотензин I, II, ренин также должна быть сразу после забора помещена в лёд и как можно быстрее доставлена в лабораторию.

В целом, чтобы избежать влияния временного фактора на результаты анализов, доставку материала в лабораторию необходимо производить как можно быстрее. Чем раньше сыворотка отделена от эритроцитов, тем меньше влияние гликолиза (значит, меньшим будет влияние на концентрацию глюкозы, фосфора и активность некоторых ферментов). Концентрация билирубина в крови снижается под воздействием света (особенно яркого солнечного). Действие света также повышает активность щелочной фосфатазы. Фактор времени очень важен и при бактериологических исследованиях (некоторые бактерии погибают при комнатной температуре).

Время доставки биоматериала в лабораторию должно укладываться в интервалы, представленные в табл. 1-1. При их соблюдении удаётся максимально снизить негативное влияние временного фактора на результаты лабораторных анализов.

Таблица 1-1. Сроки доставки проб в лабораторию [Garza D., Becan-McBride K., 1989]

Исследования	Максимально допустимое время с момента забора материала, мин
Микроскопия мочи	90
Кал на амебиаз	Немедленно
Общеклинический анализ крови	60
Биохимический анализ крови	
на глюкозу	20
на ферменты	30
на K^+ , Na^+ , Cl^- , HCO_3^-	30
Свёртываемость крови	45
Микробиологические анализы	
рутинная бактериологическая культура	90
тампоны (мазок) со средой	90
тампоны (мазок) без среды	20
жидкие образцы (кровь, моча и т.д.)	40

Указанные нормативы времени доставки должен знать каждый врач-клиницист. При их нарушении необходим повторный забор проб, так как исключить влияние фактора времени на отклонения в результатах исследований не представляется возможным.

Кроме всего перечисленного, величина биологической вариации зависит от физиологической функции, выполняемой в организме анализируемым веществом. Наименьшая биологическая вариация характерна для веществ, наиболее важных для стабильности состава и объёма внеклеточных жидкостей и крови (натрий, хлориды, кальций, магний, альбумин, общий белок, углекислый газ). Вариация средней степени характерна для веществ, участвующих в процессах анаболизма (глюкоза, ХС, фосфор). Наибольшей биологической вариацией обладают компоненты сыворотки крови, которые являются конечными продуктами катаболизма (мочевая кислота, мочевины, креатинин), а также выделяемые из тканей вещества и ферменты [ЛДГ, АСТ, аланин аминотрансфераза (АЛТ) и др.].

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ВАРИАЦИЯ

Большое влияние на результаты лабораторных исследований оказывает аналитическая вариация используемого метода исследования. Основные критерии, по которым оценивают метод исследования, — точность, воспроизводимость, специфичность, чувствительность.

- Точность характеризует достоверность метода в определении точного значения величины (концентрации) вещества. Например, систематическая разница между результатами определения натрия в одной пробе более 3 ммоль/л считают неприемлемой. С другой стороны, более значительная разница между концентрациями некоторых гормонов, определяемых ИФА с различными АТ, считают приемлемой, так как использование различных препаратов АТ даёт различные матричные эффекты. По этой причине устанавливают различные интервалы референтных величин для отдельных иммуоферментных методов определения гормонов.
- Воспроизводимость метода оценивают путём измерения концентрации вещества в одной и той же пробе несколько раз в один день и в одной серии проб. На следующий день делают такие же измерения с той же самой пробой. Обычно отклонения при измерениях подчиняются закону Гаусса, что говорит о стабильности метода. Для каждого ряда измерений рассчитывают среднюю величину ($\bar{X}$). Затем находят разницу между значением каждого измерения и этой средней и рассчитывают среднеквадратическое отклонение (S) и коэффициент вариации (V). Определяют коэффициент вариации в другие дни, и если он не превышает 5%, то метод исследования считают адекватным. Для ферментов V может достигать 10%. В обязанность каждой лаборатории входит проверка воспроизводимости методов, которую оценивают по величине стандартного отклонения (SD). Например, воспроизводимость при определении концентрации общего ХС в сыворотке крови в хорошей лаборатории обычно составляет в среднем $\pm 0,13$ ммоль/л. Известно, что 95% доверительный интервал составляет $\pm 2SD$, что в данном случае соответствует 0,26 ммоль/л. Таким образом, каждый результат считают истинным, если он находится в пределах этих границ ($\pm 0,52$ ммоль/л). Так, концентрация общего ХС в сыворотке крови 5,18 ммоль/л означает, что истинное значение находится в пределах между 4,92 и 5,44 ммоль/л.
- Специфичность — способность метода измерять лишь тот компонент, для определения которого он предназначен. Для оценки аналитической специфичности используют примеси, которые, исходя из химической структуры, являются репрезентативными представителями тех групп веществ, которые с физиологической точки зрения имеют

практическое значение. В большей степени это относится к ЛС, которые могут вызывать химическую интерференцию в ходе выполнения анализа. Низкая специфичность и влияние интерференции приводит к получению неправильного результата (не путать со специфичностью метода в отношении патологии).

- Аналитическая чувствительность метода — наименьшее количество вещества (наименьшая концентрация), которое можно обнаружить этим методом. Это понятие следует отличать от чувствительности метода в отношении обнаружения определённой патологии. При выборе метода исследования необходимо обращать самое пристальное внимание на аналитическую чувствительность метода, так как от этого зависит качество результатов исследований. Так, например, Приказом Минздрава РФ № 282 от 28.09.98 г. «Об использовании иммуноферментных систем для выявления поверхностного Аг вируса гепатита В (HB_sAg) и АТ к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека» запрещено использовать тест-системы для выявления HB_sAg, чувствительность которых превышает 0,5 нг/мл, а также тест-систем для выявления анти-ВГС, не имеющих в своем составе белков, кодируемых NS3 зоной РНК вируса гепатита С. Использование тест-систем для выявления HB_sAg с чувствительностью выше 0,5 нг/мл и не содержащих в своем составе белков, кодируемых NS3 зоной РНК вируса гепатита С, приводит к тому, что вирусные гепатиты В и С у ряда пациентов не диагностируют.

Аналитическая вариация, зависящая от применяемых методов и условий их выполнения, расширяет пределы нормальных лабораторных показателей и этим ограничивает возможность лабораторных тестов различать здоровье и болезнь. Поэтому специалисты лаборатории должны стремиться уменьшить аналитическую вариацию. В табл. 1-2 приведены максимально допустимые пределы аналитической вариации (разброса) анализируемых компонентов.

Приведённые в табл. 1-2 значения допустимой аналитической вариации (V) рассматривают как средние ориентировочные величины. Данные вариации, приведённые для лейкоцитов и эритроцитов, относятся к подсчёту клеточных элементов ручными методами, при использовании гематологических анализаторов коэффициент аналитической вариации для лейкоцитов составляет 1-3%, для эритроцитов — 1-2%, тромбоцитов — 2-4% [Elevitch F.R. et al., 1987; Коерке J.A., 1993].

Подтверждением того, что аналитическая вариация метода может оказывать существенное влияние на результаты исследования, служат приведённые в табл. 2-19 (см. главу 2) данные 95%-го доверительного интервала при подсчёте лейкоцитарной формулы крови, полученные на основании статистического анализа.

Таким образом, при оценке результатов лабораторных исследований врачу необходимо учитывать всё многообразие факторов, влияющих на результаты, знать аналитическую надёжность лабораторных методов исследования, то есть быть уверенным в точности получаемой с их помощью информации о соответствующих компонентах биоматериала. Знание степени variability результатов исследований важно и для сопоставления их с биологической вариабельностью, а также для сопоставления с клинически значимыми сдвигами лабораторных показателей. Эти критерии определяют при разработке методов, указывают в их описании, и в случае необходимости врач лаборатории должен информировать об этом клинициста.

Таблица 1-2. Максимально допустимые пределы аналитической вариации (разброса) для различных компонентов (Компендиум методов лабораторной диагностики, 1984 г. 6.1. CMLD-A-9.2)

Анализируемый компонент	V, %
Клинический анализ крови	
Нб	2
Нт	3
Лейкоциты	10
Эритроциты	10
Биохимический анализ крови	
Адреналин	7
АЛТ	7
Альбумин	3
α -амилаза	10
Аммиак	5
АСТ	7
Белок общий	3
Белковые фракции	8
Билирубин	10
Глюкоза	5
Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	8
ГГТП	10
Железо	5
Ig	7
Калий	2
Кальций	2
Кортизол	7
Креатинин	5
КК	7
ЛДГ	7
Лейцин аминопептидаза	10
Липиды общие	5
Магний	2
Медь	5
Мочевая кислота	7
Мочевина	7
Натрий	2
Норадреналин	7
ТГ	7
Фосфор	5
Фосфатаза щелочная	7
Хлор	3
Холинэстераза	7
ХС	7

Клиницисту на техническом и биологическом уровнях оценки результатов лабораторных исследований необходимо учитывать следующие факты.

- Сопоставление результата анализа с референтным диапазоном соответствующих величин указывает только на вероятность соответствия или несоответствия этого результата норме.
- Существуют физиологические различия нормальных величин и физиологические вариации ото дня ко дню (биологическая вариация).
- Существуют небольшие, обусловленные техническими причинами различия в результатах анализов, полученных в разные дни (аналитическая вариация метода).
- Референтные диапазоны могут изменяться при использовании разных лабораторных методов.
- Изменение содержания исследуемого компонента могут быть неспецифичными и не связанными с первичным нарушением метаболизма этого компонента (интерференция, гемолиз, липемия, приём ЛС и др.).
- Существуют случайные вариации, причины которых в настоящее время не выяснены, но их следует учитывать при интерпретации результатов повторных анализов; например, ежедневные вариации концентрации железа в крови очень велики и могут затруднять выявление закономерностей изменений этого компонента.
- При исследовании плазмы или сыворотки крови получают сведения о внеклеточных концентрациях исследуемых компонентов. Эти концентрации зависят от количества воды во внеклеточном пространстве по отношению к количеству измеряемого компонента и не всегда могут отражать внутриклеточный уровень исследуемых веществ.
- В случае затруднения в выявлении и оценке перечисленных выше причин, оказывающих влияние на результаты анализов, необходимо проконсультироваться у специалистов лаборатории.

Нозологический уровень оценки результатов лабораторных исследований

Клиницист должен знать, понимать и учитывать влияние условий забора, хранения, транспортировки проб биоматериала, а также биологической, аналитической и ятрогенной вариаций на результаты лабораторных исследований. С другой стороны, его важнейшая обязанность заключается в учёте влияния патологических факторов, определяющих отклонение результатов лабораторных исследований за пределы «нормальных величин» или референтных интервалов, то есть собственно анализ патологической вариации на нозологическом уровне оценки лабораторного результата. Для того чтобы делать выводы по данным патологических результатов лабораторных исследований на нозологическом уровне, клиницисту необходима дополнительная информация об особенностях этих тестов у пациентов различных групп. В частности, необходимы данные о степени патогномности изменения величины лабораторного показателя для той или иной патологии, о чувствительности, специфичности и прогностической ценности результата лабораторного теста. Кроме того, необходимо знать критические величины результатов лабораторных тестов, при которых необходимы немедленные действия врача.

Нозологический уровень оценки результатов лабораторных исследований подразумевает наличие связи выявленных отклонений в анализах с определённой патологией.

Степень патогномичности лабораторных отклонений весьма вариативна, так как формы и выраженность самого патологического процесса существенно различны от одного случая заболевания к другому. Некоторые лабораторные тесты, тесно связанные с определённой функцией органа, ткани, организма, нарушенной патологическим процессом, несут практически избирательный характер.

Обнаружение в крови повышенной активности панкреатической α -амилазы свидетельствует о повреждении поджелудочной железы, поскольку этот изофермент может синтезироваться только в ней. Очень высока частота выявления в крови повышенной концентрации тропонинов Т и I при инфаркте миокарда (ИМ), поскольку эти белки играют важнейшую роль в функционировании сократительной системы сердечной мышцы. Патогномичность отклонений результатов лабораторных анализов весьма показательна при генетически обусловленных расстройствах метаболизма (фенилкетонурия, галактоземия и др.).

Вместе с тем процесс установления диагноза несовершенен: в итоге клиницист может лишь предполагать, что диагноз верен, нежели утверждать это со всей определённой. Раньше клиницисты выражали степень уверенности в клиническом диагнозе, предвзяв его формулировку словами «исключается...» или «возможно...». В настоящее время всё чаще эта уверенность в диагнозе выражается через вероятности. Поэтому врач должен понимать статистическую суть диагностической ценности лабораторных тестов в различных ситуациях. Как правило, это помогает уменьшить степень неопределённости диагноза с помощью того или иного результата лабораторного теста, в ряде случаев убедиться в его неопределённости, а иногда — лишь осознать степень своей неуверенности.

Соотношение между результатом лабораторного теста и точным диагнозом схематически представлено на рис. 1-4. Результат теста может быть либо положительным (патология), либо отрицательным (норма), а заболевание может либо быть, либо отсутствовать. Возможны четыре варианта толкования результатов теста — два истинных и два ложных. Правильный ответ — это положительный результат при наличии заболевания или отрицательный в его отсутствие. Напротив, ответ ошибочный, если результат теста положительный (ложноположительный), хотя человек здоров, или отрицательный (ложноотрицательный), хотя человек болен.

Основные характеристики лабораторного теста — его диагностическая чувствительность и специфичность. Вероятность положительного результата диагностического теста в присутствии болезни называется чувствительностью метода, а вероятность отрицательного результата в отсутствие болезни — его специфичностью. Чувствительный тест редко «пропускает» пациентов, у которых есть заболевание. Специфический тест, как правило, «не относит» здоровых людей к категории больных. Практически эти характеристики лабораторных тестов определяют на основании статистического анализа массивов результатов клинико-лабораторных исследований и математически характеризуют интегральное влияние патогномичности лабораторного показателя для определённой формы патологии. В осно-

		Болезнь	
		Присутствует	Отсутствует
Тест	Положительный	Истинно-положительный (a)	Ложно-положительный (b)
	Отрицательный	Ложно-отрицательный (c)	Истинно-отрицательный (d)

Рис. 1-4. Соотношение между результатами лабораторного теста и наличием заболевания

ву расчётов берут распределение результатов исследований в соответствии с данными, приведёнными в табл. 1-3. В большинстве случаев эти характеристики совпадают, будучи истинноположительными (болезнь есть и тест её подтверждает) или истинноотрицательными (болезни нет и тест её исключает). Однако результаты могут быть и ложноотрицательными (болезнь есть, но тест её исключает), и ложноположительными (болезни нет, но тест её подтверждает).

Таблица 1-3. Критерии оценки результатов лабораторных исследований

Критерии	Болезнь есть	Болезни нет
Тест положительный	Истинноположительный (a)	Ложноположительный (b)
Тест отрицательный	Ложноотрицательный (c)	Истинноотрицательный (d)
Априорная вероятность болезни	$(a + c) / (a + b + c + d)$ = доля больных в обследуемой группе	
Диагностическая чувствительность	$a / (a + c)$ = доля истинноположительных тестов среди больных	
Диагностическая специфичность	$d / (b + d)$ = доля истинноотрицательных тестов среди здоровых	
Предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР)	$a / (a + b)$ = доля истинноположительных тестов среди всех положительных тестов	
Предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР)	$d / (c + d)$ = доля истинноотрицательных тестов среди всех отрицательных тестов	
Диагностическая эффективность метода	$(a + d) / (a + b + c + d)$ = доля истинных результатов среди всех результатов теста	

Для клинициста чувствительный тест особенно информативен в том случае, когда его результат отрицателен (то есть из больных исключает здоровых), а специфический тест наиболее эффективен, когда его результат положителен (то есть выявляет больных среди здоровых). Поэтому чувствительные тесты рекомендуют применять на ранних стадиях диагностического поиска для сужения его рамок, когда возможных вариантов много и диагностические тесты позволяют исключить некоторые, то есть сделать вывод, что эти заболевания маловероятны. Специфические тесты нужны для подтверждения (установления) диагноза, предположенного на основании других данных. Результаты высокоспецифического теста не должны быть положительными в отсутствие заболевания. Такие тесты необходимо применять, если ложноположительный результат может нанести пациенту вред. Например, прежде чем назначать пациенту со злокачественным новообразованием химиотерапию, сопряжённую с риском, эмоциональной травмой, необходимо морфологическое подтверждение диагноза, так как повышение концентрации маркёров опухоли и данные других методов исследования недостаточны.

Клиницист должен понимать, что диагностическая чувствительность и специфичность теста зависят от величины референтного диапазона, то есть выбора точки разделения (cutoff), при использовании которой любая величина результата теста выше этой точки рассматривается как патология (рис. 1-5). Клинические цели могут влиять на выбор точки разделения. Если взять за позицию разделения точку «А», то тест будет иметь 100% чувствительность по отношению к болезни и очень низкую специфичность. Если использовать с этой целью точку «С», то тест будет иметь 100% специфичность, но очень низкую чувствительность. Поэтому для большинства тестов точка разделения («В») определяется референтным диапазоном, то есть диапазоном результатов теста, располагающихся в диапазоне $\pm 2S$ при средней величине «В». В некоторых случаях величину точки разделения изменяют в зависимости от целей исследования, что увеличивает или чувствительность, или специфичность.

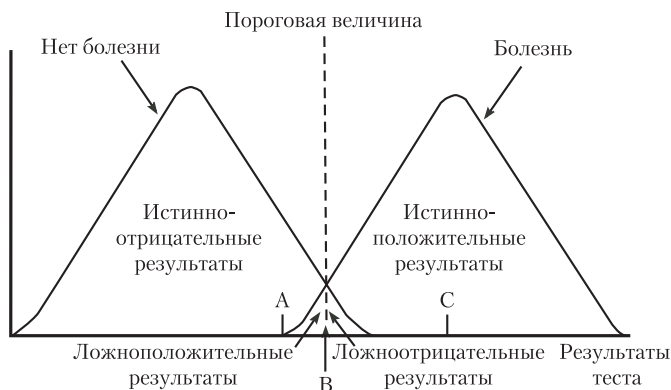


Рис. 1-5. Гипотетическое распределение результатов теста среди здоровых и больных

Чувствительность и специфичность исследования необходимо учитывать при решении вопроса о том, следует ли назначать данный тест. Однако если тест назначен и получены его результаты (положительные или отрицательные), понятия чувствительности и специфичности теряют смысл. Для клинициста теперь важнейшее значение имеет проблема — как велика вероятность того, что болезнь присутствует на самом деле, если результат теста положительный, или с какой надёжностью можно её исключить, если тест отрицательный. На эти вопросы можно ответить, используя ПЦПР и ПЦОР.

ПЦПР — вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста. ПЦОР — вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста. Знание предсказательной ценности (ПЦ) результатов теста позволяет врачу ответить на вопрос: «Какова вероятность того, что данный пациент страдает/не страдает определённым заболеванием, если у него результат теста положителен/отрицателен?»

ПЦ теста по отношению к определённой болезни (посттестовая вероятность) зависит не только от его специфичности и чувствительности, но и от распространённости самой болезни. ПЦПР по отношению к определённому заболеванию можно рассчитать по следующей формуле.

$$ПЦПР = \frac{ЧТ \times РЗ}{(ЧТ \times РЗ) + (1 - СТ) \times (1 - РЗ)}$$

где: ЧЗ — чувствительность теста; РЗ — распространённость заболевания; СТ — специфичность теста.

Распространённость заболевания также называют претестовой вероятностью, то есть это вероятность выявления болезни до того, как стали известны результаты теста. Как оценить претестовую вероятность заболевания у пациента, чтобы вычислить ПЦ того или иного результата теста? Существует несколько источников информации: медицинская литература, архивы медицинских учреждений, личный опыт каждого врача.

ПЦ связана с референтной величиной и зависит от соотношения истинных результатов тестов (как положительных, так и отрицательных) и ложных. Чем чувствительнее тест, тем выше ПЦ его отрицательного результата (то есть возрастает уверенность врача, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше ПЦ его положительного результата (то есть врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). Поскольку распространённость заболевания влияет на ПЦ теста, последняя неизбежно зависит от условий его применения. Если положительные результаты даже высокоспецифичного лабораторного теста получены в популяции с низкой вероятностью заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными. Аналогично отрицательные результаты высокоспецифического теста, полученные в популяции с высокими шансами наличия заболевания, скорее всего будут ложноотрицательными. Таким образом, интерпретация ПЦ положительного или отрицательного результата лабораторного теста меняется в зависимости от распространённости заболевания. Тест с высокой ПЦПР эффективен при обследовании контингента с высокой распространённостью патологии, например для больных в специализированном отделении стационара, тогда как при обследовании амбулаторных пациентов более полезен тест с высо-

кой ПЦОР. Точно так же влияет на ПЦ теста степень вероятности диагноза (если вероятность диагноза низка, возрастает ценность теста с ПЦОР, если велика — более ценен тест с ПЦПР).

Взаимоотношения чувствительности, специфичности и ПЦ лабораторных тестов представлены на рис. 1-6.

Если представить себе популяцию, в которой ни у кого нет рассматриваемого заболевания, то все положительные результаты в такой группе, даже при очень специфичном тесте, будут ложноположительными. Следовательно, когда распространённость заболевания стремится к нулю, ПЦПР теста также стремится к нулю. Наоборот, если данная болезнь есть у каждого в исследуемой популяции, все отрицательные результаты даже высокочувствительного теста окажутся ложноотрицательными. Когда распространённость стремится к 100%, ПЦОР теста стремится к нулю.

Так, если назначать исследование для поиска феохромоцитомы у всех пациентов с артериальной гипертензией, то ПЦ теста с высокой ПЦПР окажется ниже, чем в случае назначения того же исследования пациентам с артериальной гипертензией с преимущественно пароксизмальным течением и сопровождающейся другими характерными проявлениями гиперкатехоламинемии. Проиллюстрируем приведённые рассуждения расчётами ПЦПР в отношении диагностики феохромоцитомы для метода определения в моче повышенной концентрации свободного норметанефрина.

Феохромоцитому обнаруживают приблизительно у 0,3–0,7% (претестовая вероятность) больных артериальной гипертензией, а среди злокачественно текущих форм — у 10–15% [Дедов И.И., 1995]. Чувствительность метода определения свободного норметанефрина в суточной моче для диагностики феохромоцитомы составляет 89–100%, специфичность — 98% [Wallach J.M.D., 1996]. Первоначально рассчитаем ПЦПР для этого метода, если бы он был назначен всем больным с артериальной гипертензией. За чувствительность теста возьмём 90% (0,9), за распространённость — 0,5% (0,005).

$$ПЦПР = \frac{0,9 \times 0,005}{(0,9 \times 0,005) + (1 - 0,98) \times (1 - 0,005)} = 0,18$$

При расчёте ПЦПР для этого метода у больных со злокачественно текущими формами артериальной гипертензии за претестовую вероятность возьмём 12% (0,12).

$$ПЦПР = \frac{0,9 \times 0,12}{(0,9 \times 0,12) + (1 - 0,98) \times (1 - 0,12)} = 0,86$$

Приведённый пример показывает, что претестовая вероятность заболевания оказывает большое влияние на посттестовую вероятность (ПЦ). Из приведённых ниже данных (табл. 1-4) следует, что при использовании теста с 90% чувствительностью и специфичностью посттестовая вероятность может варьировать от 8 до 99% в зависимости от претестовой вероятности. Более того, как только претестовая вероятность болезни снижается, то становится менее вероятным (посттестовая вероятность) то, что

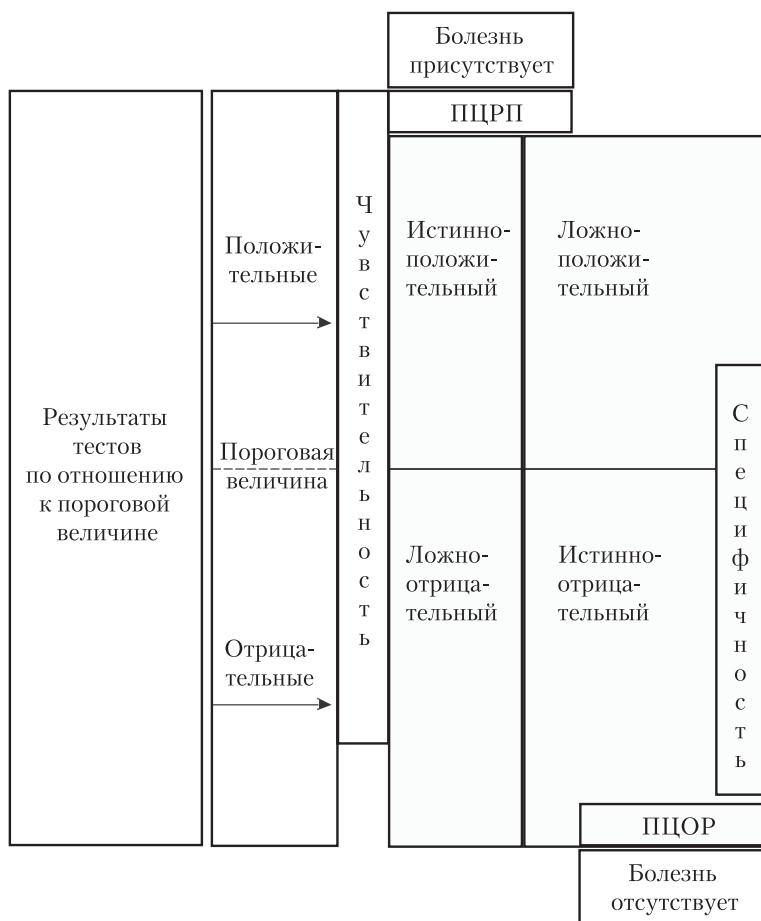


Рис. 1-6. Взаимоотношения чувствительности, специфичности и ПЦ лабораторных тестов в матрице решения [по Gornall A.G., 1980]

пациент с положительным тестом болен, и более вероятным, что результат теста является ложноположительным.

В своих исследованиях Р. Флетчер и соавт. (1998) показали, что, если назначить исследование простатического Аг (ПСА) для диагностики рака предстательной железы всем пожилым мужчинам, у которых отсутствуют какие-либо симптомы, а распространённость рака предстательной железы составляет 6–12% (претестовая вероятность), то посттестовая вероятность составит только 15% при концентрации ПСА 4 нг/мл (чувствительность 90%, специфичность 60%) и выше. При проведении исследования уровня ПСА в группе более высокого риска (с симптомами или вызывающими подозрение результатами пальцевого ректального исследования) с претес-

товой вероятностью 26% посттестовая вероятность составила 40% при той же концентрации ПСА. Наконец, при определении ПСА у пациентов с обнаруженным узлом в предстательной железе при ректальном исследовании, наличием болей в костях, разрежением в костях при рентгенологическом исследовании претестовая вероятность составляла 98%, а посттестовая — 99%.

Таблица 1-4. Влияние претестовой вероятности на посттестовую вероятность заболевания при использовании теста с 90% чувствительностью и 90% специфичностью

Претестовая вероятность	Посттестовая вероятность
0,01	0,08
0,5	0,9
0,99	0,999

Этот пример показывает, что претестовая вероятность оказывает огромное влияние на посттестовую и что исследования дают больше информации, когда диагноз действительно неопределённый (претестовая вероятность приблизительно 26%), чем при маловероятном (претестовая вероятность 6–12%) или почти несомненном (претестовая вероятность 98%) диагнозе.

Приведённые рассуждения показывают, что оценка претестовой вероятности является такой же важной частью процесса установления диагноза, как чувствительность и специфичность лабораторного теста. В связи с этим в клинической практике очень важно выбрать оптимальный метод исследования, так как тест с более низкой чувствительностью и специфичностью у опытного врача (на основании личного опыта у него высокая претестовая вероятность) может обладать такой же посттестовой вероятностью, что и тест с большей чувствительностью и специфичностью у менее опытного клинициста.

Продemonстрируем это на примере диагностики острого панкреатита. В табл. 1-5 приведены чувствительность и специфичность основных тестов, используемых для диагностики острого панкреатита.

Таблица 1-5. Чувствительность и специфичность лабораторных тестов для диагностики острого панкреатита

Лабораторный тест	Чувствительность, %	Специфичность, %
Общая α -амилаза сыворотки крови	83–95	88
Панкреатическая α -амилаза сыворотки крови	92–95	85–93
Липаза сыворотки крови	86–94	96–99
Трипсиноген сыворотки крови	92–100	75–87
Эластаза-1 сыворотки крови	92–100	84–96
Трипсин-анти трипсиновый комплекс сыворотки крови	97–100	87–98
Фосфолипаза сыворотки крови	34–57	75–80
Трипсиноген II мочи	88–98	93–97

Претестовая вероятность наличия у больного острого панкреатита (по заключению клинициста с учётом анамнеза, клинической картины заболевания, данных объективного обследования) может варьировать очень широко — от 7 до 59%, составляя в среднем 21% [Buchler M.W. et al., 1999]. Это значит, что острый панкреатит присутствует у 1 из 5 пациентов с подозрением на данное заболевание. С учётом этой (21%) претестовой вероятности наличия заболевания (либо его отсутствия — 79%) и принимая во внимание чувствительность и специфичность представленных в табл. 1-5 тестов, посттестовая вероятность острого панкреатита составит 65%, если она базируется только на положительном результате исследования общей амилазы в сыворотке крови (табл. 1-6). Данная посттестовая вероятность недостаточна для подтверждения диагноза острого панкреатита. В случае, если активность амилазы будет в норме, посттестовая вероятность составит только 6%. Показатели лучше для панкреатической амилазы и ещё лучше для липазы. Если активность липазы в сыворотке крови выше нормы, вероятность острого панкреатита достигает 86%, а при нормальной активности липазы она составит только 1,6%.

Активность липазы в крови остаётся повышенной более длительное время, чем общей амилазы и панкреатической амилазы. Таким образом, диагностическая эффективность исследования липазы при остром панкреатите значительно выше, чем любой из амилаз, начиная со вторых суток заболевания. При претестовой вероятности 50% и положительном результате исследования общей амилазы (чувствительность 83%), посттестовая вероятность острого панкреатита составит уже 87%.

Таблица 1-6. Чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР лабораторных тестов для диагностики острого панкреатита при претестовой вероятности 21% [Buchler M.W. et al., 1999]

Лабораторный тест	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Общая α -амилаза в сыворотке крови	83	88	65	6
Панкреатическая α -амилаза в сыворотке крови	95	93	78	1,4
Липаза в сыворотке	94	96	86	1,6

Приведённые примеры показывают, что претестовая вероятность заболевания оказывает большое влияние на посттестовую вероятность. Несколько тестов, проведённых параллельно, обеспечивают, как правило, более высокую чувствительность, а следовательно, и большую ПЦОР при данной патологии, чем каждый тест в отдельности.

Таким образом, ПЦ лабораторного теста (посттестовая вероятность) — наиболее адекватная характеристика для интерпретации его результатов. Она определяется не только чувствительностью и специфичностью теста, но и претестовой вероятностью. Обычно для того, чтобы получить достаточно надёжный диагноз, приходится использовать несколько лабораторных тестов параллельно или последовательно.

Использование приведённых подходов к оценке результатов лабораторных исследований существенно усиливает методический уровень клини-

ческой практики, помогая точнее оценить вероятность наличия или отсутствия острого панкреатита у больного.

Другой путь оценки эффективности диагностического теста — использование отношений правдоподобия (ОП), которые обобщают ту же информацию, что и показатели чувствительности и специфичности, и могут использоваться для вычисления вероятности болезни (посттестовой вероятности) на основании положительного или отрицательного результата теста.

ОП для конкретного результата диагностического теста называют отношение вероятности данного результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания. ОП показывает, во сколько раз выше или ниже вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых. Если оценка теста проводится дихотомически (положительный–отрицательный), то его способность различать больных и здоровых соответствует двум типам: один тип связан с положительным результатом теста, другой — с отрицательным.

ОП положительного (ОППР) или отрицательного (ОПОР) результата рассчитывают следующим образом (см. рис. 1-6 и табл. 1-3).

$$ОППР = \frac{a / a + c}{b / b + d} = \frac{ЧТ}{1 - СТ}$$

$$ОПОР = \frac{c / a + c}{d / b + d} = \frac{ЧТ}{СТ}$$

где: ЧТ — чувствительность теста; СТ — специфичность теста.

Величины ОП можно найти в учебниках, медицинских журналах и компьютерных программах (табл. 1-7) или рассчитать по приведённым формулам.

Таблица 1-7. Примеры ОП для некоторых тестов [Nicoll D. et al., 1997]

Тест	Заболевание	ОП(+)	ОП(-)
Карциоэмбриональный Аг	Рак толстой кишки (стадия А по Dukes)	1,6	0,87
КК-МВ	ИМ	32	0,05
Индекс сТ ₄	Гипертиреоз	6,8	0,06
Ферритин	Железодефицитная анемия	85	0,15
Антинуклеарные АТ	СКВ	4,5	0,13

Наиболее простой способ расчёта посттестовой вероятности по претестовой вероятности (распространённости заболевания) и ОП — использование номограммы (рис. 1-7). Необходимо поместить линейку так, чтобы её край прошёл через точки, соответствующие величине претестовой вероятности и ОП, и отметить точку пересечения с линией посттестовой вероятности.

Посттестовую вероятность также можно рассчитать по следующей формуле:

посттестовые шансы = претестовые шансы × ОП.

Для использования приведённой формулы вероятности следует перевести в шансы. Шансы и вероятность (претестовая или посттестовая) содержат одну и ту же информацию, но по-разному выражают её.

$$\text{Шансы} = \frac{\text{вероятность}}{1 - \text{вероятность}}$$

$$\text{Вероятность} = \frac{\text{шансы}}{1 + \text{шансы}}$$

Например, распространённость заболевания (претестовая вероятность) — 75% (0,75), следовательно, претестовые шансы составят:

$$\frac{0,75}{1 - 0,75} = \frac{0,75}{0,25} = 3 : 1$$

В дальнейшем, зная претестовые шансы и ОППР/ОПОР, путём их перемножения можно получить посттестовые шансы наличия болезни, если тест положительный / отрицательный.

Например, врач предполагает, что у пациента вероятность ИМ составляет 60% (претестовые шансы 3:2), а активность МВ-фракции КК (КК-МВ) в сыворотке крови повышена (положительный тест). В табл. 1-7 находим ОППР и ОПОР исследования КК-МВ — 32 и 0,05 соответственно. Посттестовые шансы наличия ИМ составят: при положительном результате — $3 / 2 \times 32 = 48 / 1$ [посттестовая вероятность — $(48 / 1) / (48 / 1) + 1 = 0,98$ или 98%]; при отрицательном результате — $3 / 2 \times 0,05 = 0,15 / 2$ [посттестовая вероятность — $(0,15 / 2) / (0,15 / 2) + 1 = 0,07$ или 7%].

Главное преимущество ОП состоит в том, что они помогают выйти за рамки грубой оценки результатов лабораторного теста (либо норма, либо патология), с которой сталкивается клиницист, если оценивает точность диагностического теста, используя только понятия чувствительности и специфичности при единственной точке разделения. Однако для большинства лабораторных тестов достичь этого не удаётся. В подобных ситуациях положение точки разделения на непрерывном переходе между нормой и патологией устанавливают произвольно. ОП можно определять для любого количества результатов теста по всему диапазону допустимых значений. Очевидно, что наличие заболевания более вероятно при крайнем отклонении результата теста от нормы, чем в случае результата, близкого к границе нормы. При таком подходе клиницист получает информацию о степени отклонения от нормы, а не только о факте наличия или отсутствия болезни. При вычислении ОП внутри некоторого диапазона значений результатов теста под чувствительностью понимается уверенность врача при использовании конкретного результата теста для идентификации лиц с заболеванием, а не с той или иной степенью отклонения от нормы. То же относится и к специфичности. Обычно ОППР более 10 или ОПОР менее 0,1 позволяют вынести окончательное диагностическое решение. Значения ОППР в диапазоне от 5 до 10 и ОПОР от 0,1 до 0,2 дают умеренные основания для диагностического решения, а если они составляют 2–5 и 0,2–0,5 соответственно, то это мало изменяет вероятность наличия болезни у пациента. При ОППР и ОПОР от 0,5 до 2 вероятность наличия болезни у пациента практически не изменяется. Проиллюстрируем данные рассуждения на примере определения концентрации тироксина (T_4) в крови для диагностики гипотиреоза (табл. 1-8).

Величины ОП для гипотиреоза наибольшие при низких концентрациях T_4 и наименьшие — при высоких концентрациях. Наименьшие значения концентрации T_4 (менее 4 мкг/дл) обнаружены только у больных гипотиреозом, то есть они наверняка подтверждают диагноз. Самые высокие

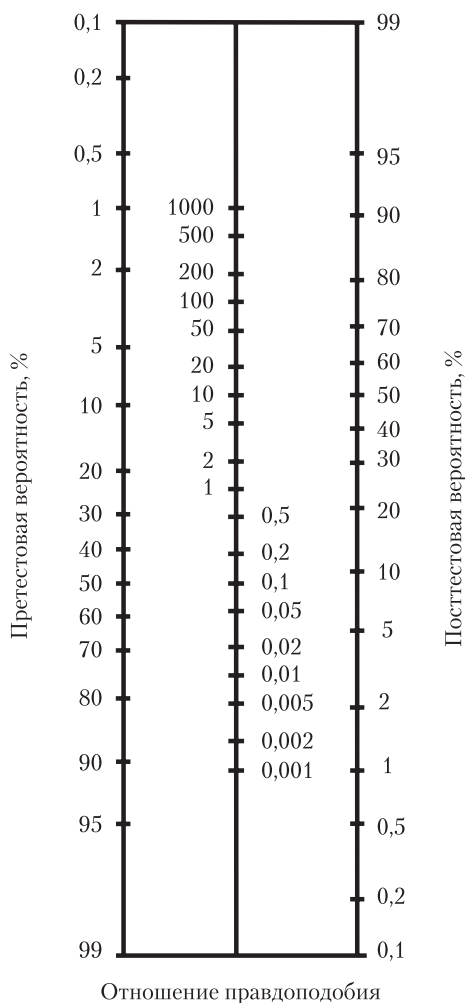


Рис. 1-7. Номограмма для определения посттестовой вероятности заболевания по претестовой вероятности и ОП [Nicoll D. et al., 1997]

концентрации T_4 (более 8 мкг/дл) у больных гипотиреозом вообще не наблюдают, то есть они исключают данный диагноз.

Таким образом, показатель ОП отвечает разумной клинической практике, когда при оценке вероятности заболевания больший вес придаётся крайне высоким (или низким) результатам теста, а не пограничным между нормой и патологией. ОП особенно удобно использовать для определения вероятности наличия заболевания, когда применяют несколько диагностических тестов последовательно.

Поскольку в клинической практике применяют лабораторные тесты, чувствительность и специфичность которых ниже 100%, вероятность наличия заболевания при использовании только одного теста часто определяется как не очень высокая и не очень низкая, между 10 и 90%. Как правило, получив такой результат, врач не может прекращать диагностический поиск. В подобных ситуациях он старается значительно повысить или понизить вероятность обнаружения заболевания (посттестовую вероятность) и продолжает обследование пациента, применяя дополнительные тесты.

Когда проведено несколько тестов и результаты всех положительные (патологические) или отрицательны (нормальные), их смысл очевиден. Гораздо чаще бывает так, что результаты одних тестов положительные, а других — отрицательные. Тогда их клиническая оценка усложняется.

Существует два способа применения нескольких тестов: параллельный (несколько тестов одновременно, причём положительный результат любого из них рассматривается в пользу наличия болезни) и последовательный, с учётом результатов предыдущего теста. При последовательном подходе для установления диагноза результаты всех тестов должны быть положительны, поскольку в случае отрицательного результата диагностический поиск прекращается.

Несколько тестов назначают параллельно, когда необходима быстрая оценка состояния, например у госпитализированных больных при неотложных состояниях или же у амбулаторных пациентов, прибывших для обследования на короткое время. Примером параллельного назначения нескольких тестов одновременно может служить назначение исследования миоглобина, КК, ЛДГ₁ у больного с подозрением на ИМ.

Несколько тестов, проведённых параллельно, обеспечивают, как правило, более высокую чувствительность, а следовательно, и большую ПЦОР при данной патологии, чем каждый тест в отдельности. В то же время снижаются специфичность и ПЦПР теста. Таким образом, уменьшается вероятность того, что заболевание будет пропущено, но одновременно возрастает вероятность ложноположительных диагнозов.

Параллельное использование нескольких тестов особенно полезно в ситуации, когда нужен очень чувствительный тест, но реально доступны только несколько относительно малочувствительных. Благодаря параллельному использованию нескольких тестов повышается общая чувствительность. Платой за такое повышение чувствительности становится обследование или лечение некоторого количества пациентов, у которых изучаемое заболевание отсутствует.

Последовательное применение нескольких диагностических тестов предпочтительнее в клинических ситуациях, при которых в быстрой оценке состояния больного необходимости нет, например в амбулаторной практике. Кроме того, последовательное применение диагностических тестов целесообразно, если встаёт вопрос о дорогостоящем или рискованном исследовании (например, инвазивном). Такой метод исследования обычно назначают только после положительных результатов применения неинвазивных методов. Например, при высоком риске рождения ребёнка с синдромом Дауна сначала проводят исследование крови матери на α -фето-протеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ), свободный эстриол, ингибин А, что повышает вероятность диагностики синдрома у плода до

Таблица 1-8. Распределение концентраций T_4 в сыворотке у пациентов с гипотиреозом и без него [Флетчер Р. и соавт., 1998]

Концентрация T_4 в сыворотке крови, мкг/дл	Количество больных, абс. (%)	Количество здоровых, абс. (%)	Отношение правдо- подобия
<1,1	2 (7,4)	—	Диагноз подтверждён 13,8 2,3 0,9 0,4
1,1–2	3 (11,1)	—	
2,1–3	1 (3,7)	—	
3,1–4	8 (29,6)	—	
4,1–5	4 (14,8)	1 (1,1)	
5,1–6	4 (14,8)	6 (6,5)	
6,1–7	3 (11,1)	11 (11,8)	
7,1–8	2 (7,4)	19 (20,4)	
8,1–9	—	17 (18,3)	Диагноз исключён
9,1–10	—	20 (21,5)	
10,1–11	—	11 (11,8)	
11,1–12	—	4 (4,3)	
>12	—	4 (4,3)	
Всего	27 (100)	93 (100)	

76%, и лишь затем беременным предлагают амниоцентез [Wald N.J. et al., 1997]. Последовательное применение тестов по сравнению с параллельным уменьшает объём лабораторных исследований, так как каждый последующий тест учитывает результаты предыдущего. Вместе с тем последовательное проведение тестов требует большего времени, так как очередное исследование назначают только после получения результатов предыдущего.

При последовательном проведении тестов повышается специфичность и ПЦПР (посттестовая вероятность), но снижаются чувствительность и ПЦОР. В итоге возрастает уверенность клинициста в том, что положительный результат теста подтверждает наличие предполагаемой болезни, но одновременно возрастает риск пропустить заболевание. Последовательное применение тестов особенно полезно, когда ни один из доступных методов диагностики не обладает высокой специфичностью. Если врач собирается применить два теста последовательно, то эффективнее назначить сначала тест с большей специфичностью.

При последовательном применении тестов (А, В, С) ОП позволяют рассчитывать посттестовую вероятность заболевания с использованием результатов всех тестов: $\text{посттестовые шансы} = \text{претестовые шансы} \times \text{ОП теста А} \times \text{ОП теста В} \times \text{ОП теста С}$.

Таким образом, ПЦ лабораторного теста (посттестовая вероятность) — наиболее адекватная характеристика для интерпретации его результатов. Она определяется не только чувствительностью и специфичностью теста, но и распространённостью заболевания в популяции. Обычно для постановки достаточно надёжного диагноза приходится использовать несколько лабораторных тестов параллельно или последовательно.

ВЛИЯНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АНАЛИЗОВ НА ПРИНЯТИЕ КЛИНИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

При трактовке лабораторных тестов полезно использование понятия «порог клинического решения». Под последним понимают значение лабораторного результата, при котором необходимы немедленные врачебные действия (табл. 1-9). Обычно это предельные величины, на которые ориентируются при подтверждении или исключении определённых клинических проявлений или при регистрации значительных физиологических эффектов, происходящих в том случае, когда определённый исследуемый показатель, который обычно участвует в поддержании гомеостаза, достигает этой величины. В большей части случаев приведённые в таблице величины отражают нарушения гомеостаза, опасные для жизни больного. Для строго физиологически контролируемых параметров гомеостаза в организме (калий, натрий и др.) пороги клинического решения тесно связаны с референтными интервалами. Величины исследуемого параметра выше или ниже референтного предела и составляют порог клинического решения. Следует иметь в виду, что пороги клинического решения для многих тестов имеют отношение к нескольким болезням.

Критические величины результатов лабораторных исследований, при которых необходимы немедленные действия, обязан знать каждый клиницист.

Помимо приведённых выше подходов для оценки результатов лабораторных исследований, необходимо помнить и о следующих фундаментальных принципах.

- Диапазоны референтных величин — статистические величины 95% популяции, отклонения за пределы диапазона не обязательно свидетельствуют о патологии. Результаты анализа могут уложиться в пределы референтных величин, но они будут выше базовых показателей (нормальных величин) данного пациента; поэтому в некоторых случаях надо проводить серию анализов, чтобы получить представление относительно полученных результатов.
- Диагноз никогда не ставят по результату одного исследования; необходимо установить тенденцию изменения полученных результатов. Отклонения сразу в нескольких показателях всегда более достоверны и значимы, чем отклонения только одного показателя. Если отклонения в двух или трёх тестах характерны для данной патологии, то это с большей вероятностью подтверждает диагноз, чем если выявлено отклонение только одного показателя.
- Чем больше степень отклонения результата от референтной величины, тем выше вероятность наличия патологии или это свидетельствует о том, что существующая патология весьма значительна.
- Правило Остера: если больной моложе 60 лет, постарайтесь объяснить патологические результаты одной причиной, если этого не удаётся, то ищите вторую причину.
- При получении патологических результатов необходимы повторные исследования для подтверждения и определения тенденции их изменений; важнейший аспект в таких случаях — одновременное проведение внутрилабораторного контроля качества.



Рис. 1-8. Алгоритм оценки результатов лабораторных тестов (на примере установления причины повышения активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови)

Таблица 1-9. Критические величины результатов лабораторных исследований, при которых необходимы немедленные действия [Sacher R.A., 1983]

Показатель	Критическая величина
Анализ крови	
Ht	Менее 14 или более 60%
Лейкоциты	Менее $2 \times 10^9/\text{л}$ у нового пациента или разница в $1 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с предыдущим анализом при их содержании на уровне $4 \times 10^9/\text{л}$; $>50 \times 10^9/\text{л}$ у нового пациента
Мазок крови	Наличие лейкемических клеток (прогрнулоцитов или бластов)
Тромбоциты	Менее $20 \times 10^9/\text{л}$ или более $1000 \times 10^9/\text{л}$
Ретикулоциты	Более 20%
Протромбиновое время	Более 40 с
Микробиологические исследования	
Культура крови	Положительная
Окраска по Граму ликвора и других жидкостей (плевральной, синовиальной)	Положительная
Биохимический анализ	
билирубин	Более 307,8 мкмоль/л (новорождённый)
тропонин Т	Более 0,1 нг/мл
КК-МВ	Более 6% от активности общей КК
кальций	Менее 1,5 ммоль/л или более 3,25 ммоль/л
глюкоза	Менее 2,22 ммоль/л или более 27,8 ммоль/л
фосфаты	Менее 0,323 ммоль/л
калий	Менее 2,5 ммоль/л или более 6,5 ммоль/л
натрий	Менее 120 ммоль/л или более 160 ммоль/л
бикарбонаты	Менее 10 ммоль/л или более 40 ммоль/л
D-димер	Более 500 мкг/мл
p_iO_2 (или в капиллярной крови)	Менее 40 мм рт.ст.
pH (в артериальной или капиллярной крови)	Менее 7,2 или более 7,6
p_aCO_2 (или в капиллярной крови)	Менее 20 мм рт.ст. или более 70 мм рт.ст.

- Результаты лабораторных анализов, полученные даже в самых лучших лабораториях, не абсолютны (то есть не обладают 100% чувствительностью, специфичностью, ПЦ), в любом конкретном случае они могут ввести клинициста в заблуждение.

Если приведённые подходы к оценке результатов лабораторных исследований вызывают затруднения, используйте алгоритм, приведённый на рис. 1-8.

Глава 2

Гематологические исследования

Кровь

Общеклиническое исследование крови

Общеклиническое исследование — один из важнейших диагностических методов, тонко отражающий реакцию кроветворных органов на воздействие различных физиологических и патологических факторов. Во многих случаях оно имеет большое значение в постановке диагноза, а при заболеваниях системы кроветворения ему отводится ведущая роль.

В понятие «общеклиническое исследование крови» входят определение концентрации Hb, подсчёт количества эритроцитов, цветового показателя, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарной формулы. В необходимых случаях дополнительно определяют время свёртывания крови, длительность кровотечения, количество ретикулоцитов и тромбоцитов. В настоящее время большинство показателей определяют на автоматических гематологических анализаторах, которые позволяют одновременно исследовать от 5 до 36 параметров, основные из которых включают концентрацию Hb, Ht, количество эритроцитов, MCV, среднюю концентрацию Hb в эритроците, среднее содержание Hb в эритроците, полуширину распределения эритроцитов по размерам, количество тромбоцитов, средний объём тромбоцита, количество лейкоцитов.

ГЕМОГЛОБИН

Hb — основной компонент эритроцитов, представляет собой сложный белок, состоящий из гема и глобина. Главная функция Hb состоит в переносе кислорода от лёгких к тканям, а также в выведении углекислого газа из организма и регуляции КОС. Референтные величины концентрации Hb в крови представлены в табл. 2-1 [Тиц Н., 1997].

Определение концентрации Hb в крови играет важнейшую роль в диагностике анемий. Заключение о наличии анемии основывается на результатах определения концентрации Hb и величины Ht в крови: для мужчин — снижение концентрации Hb ниже 140 г/л и показателя Ht менее 42%; для женщин — менее 120 г/л и 37% соответственно. При анемиях концентрация Hb варьирует в широких пределах и зависит от её формы и степени выраженности. При железодефицитной анемии у большинства больных снижение Hb относительно умеренное (до 85–114 г/л), реже более выраженное (до 60–84 г/л). Значительное снижение концентрации Hb в крови (до 50–85 г/л) характерно для острой кровопотери, гипопластической анемии, гемолитической анемии после гемолитического криза, витаминов B₁₂-дефицитной анемии. Концентрация Hb 30–40 г/л — показатель выраженной анемии, при которой необходимы неотложные мероприятия. Минимальная концентрация Hb в крови, совместимая с жизнью, — 10 г/л.

Таблица 2-1. Референтные величины концентрации Hb в крови

Возраст	Женщины, г/л	Мужчины, г/л
Кровь из пуповины	135–200	135–200
1–3 дня	145–225	145–225
1 нед	135–215	135–215
2 нед	125–205	125–205
1 мес	100–180	100–180
2 мес	90–140	90–140
3–6 мес	95–135	95–135
0,5–2 лет	106–148	114–144
3–6 лет	102–142	104–140
7–12 лет	112–146	110–146
13–16 лет	112–152	118–164
17–19 лет	112–148	120–168
20–29 лет	110–152	130–172
30–39 лет	112–150	126–172
40–49 лет	112–152	128–172
50–59 лет	112–152	124–172
60–65 лет	114–154	122–168
Более 65 лет	110–156	122–168

Концентрация Hb в крови может повышаться (до 180–220 г/л и выше) при миелопролиферативных заболеваниях (эритремия) и симптоматических эритроцитозах, сопровождающих различные состояния. Изменения концентрации Hb при различных заболеваниях представлены в табл. 2-2. Исследование концентрации Hb в динамике даёт важную информацию о клиническом течении заболевания и эффективности лечения. Ложное повышение концентрации Hb в крови наблюдают при гипертриглицеридемии, лейкоцитозе выше $25,0 \times 10^9/\text{л}$, прогрессирующих заболеваниях печени, наличии гемоглобинов C или S, миеломной болезни или болезни Вальденстрёма (присутствие легко преципитирующих глобулинов).

Таблица 2-2. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением концентрации Hb в крови

Повышение концентрации Hb	Сниженная концентрации Hb
Первичные и вторичные эритроцитозы	Все виды анемий, связанных: с кровопотерей; с нарушением кровообразования; с повышенным кроверазрушением
Эритремия	
Обезвоживание	
Чрезмерная физическая нагрузка или возбуждение	Гипергидратация
Длительное пребывание на больших высотах	
Курение	

В крови человека присутствует несколько типов Hb: HbA₁ (96–98%), HbA₂ (2–3%), HbF (1–2%), различающихся по аминокислотному составу глобина, физическим свойствам и средству к кислороду. У новорождённых преобладает HbF — 60–80%, к 4–5-му месяцу жизни его количество снижается до 10%. HbA появляется у 12-недельного плода, у взрослого он составляет основную массу Hb. HbF в концентрации до 10% можно обнаружить при апластической, мегалобластной анемиях, лейкемии; при большой β -талассемии он может составлять 60–100% общего Hb, при малой — 2–5%. Повышение фракции HbA₂ характерно для β -талассемии (при большой β -талассемии — 4–10%, при малой — 4–8%).

Появление патологических форм Hb обусловлено нарушением синтеза цепей глобина (гемоглобинопатии). Наиболее распространена гемоглобинопатия S — серповидно-клеточная анемия. Основным методом выявления патологических форм Hb — метод электрофореза.

ГЕМАТОКРИТ

Ht — объёмная фракция эритроцитов в цельной крови (соотношение объёмов эритроцитов и плазмы). Величина Ht зависит от количества и объёма эритроцитов. В современных гематологических счётчиках Ht-расчётный (вторичный) параметр, выводимый из количества эритроцитов и их объёма ($Ht = RBC \times MCV$). Пределы референтных величин для Ht представлены в табл. 2-3 [Тиц Н., 1997].

Таблица 2-3. Референтные величины Ht

Возраст	Женщины, %	Мужчины, %
Кровь из пуповины	42–60	42–60
1–3 дня	45–67	45–67
1 нед	42–66	42–66
2 нед	39–63	39–63
1 мес	31–55	31–55
2 мес	28–42	28–42
3–6 мес	29–41	29–41
0,5–2 года	32,5–41	27,5–41
3–6 лет	31–40,5	31–39,5
7–12 лет	32,5–41,5	32,5–41,5
13–16 лет	33–43,5	34,5–47,5
17–19 лет	32–43,5	35,5–48,5
20–29 лет	33–44,5	38–49
30–39 лет	33–44	38–49
40–49 лет	33–45	38–49
50–65 лет	34–46	37,5–49,5
Более 65 лет	31,5–45	30–49,5

Ht широко применяют для оценки степени выраженности анемии, при которой он может снижаться до 25–15%; кроме того этот показатель служит ориентиром для суждения о гемоконцентрационных сдвигах и гемодилю-

ции. Повышение Ht до 55–65% характерно для эритремии, при симптоматических эритроцитозах он увеличивается менее значительно — до 50–55%. Изменения Ht при различных заболеваниях представлены в табл. 2-4.

Таблица 2-4. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением Ht

Ht повышен	Ht снижен
Эритроцитозы: первичные (эритремия); вызванные гипоксией различного происхождения; новообразования почек, сопровождающиеся усиленным образованием эритропоэтина, поликистоз и гидронефроз почек Уменьшение объёма циркулирующей плазмы (ожоговая болезнь, перитонит и др.) Дегидратации	Анемии Увеличение объёма циркулирующей крови: беременность (особенно вторая половина); гиперпротеинемии Гипергидратация

КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОЦИТОВ

Количество эритроцитов в крови (RBC) — один из наиболее важных показателей системы крови. Эритроцит — наиболее многочисленный форменный элемент крови, содержащий Hb. Он образуется из ретикулоцита по выходе его из красного костного мозга, окончательное превращение ретикулоцита в зрелый эритроцит совершается в течение нескольких часов. Эритроцит имеет форму двояковогнутого диска, что обеспечивает максимальное соотношение «площадь поверхности/объём». Диаметр зрелого эритроцита составляет 7–8 мкм (отклонения в пределах от 5,89 до 9,13 мкм — физиологический анизоцитоз). Референтные величины количества эритроцитов в крови представлены в табл. 2-5 [Тиц Н., 1997].

Снижение количества эритроцитов в крови — один из критериев анемии. Степень эритроцитопении при различных анемиях широко варьирует. При железодефицитной анемии на почве хронических кровопотерь количество эритроцитов может быть нормальным или сниженным умеренно — $3\text{--}3,6 \times 10^{12}/\text{л}$. При острой кровопотере, B_{12} -дефицитной анемии, гипопластической анемии, гемолитических анемиях после гемолитического криза количество эритроцитов в крови может снижаться до $1\text{--}1,6 \times 10^{12}/\text{л}$, что считают показанием для проведения неотложных лечебных мероприятий. Количество эритроцитов, помимо анемий, снижается при увеличении объёма циркулирующей крови — беременности, гиперпротеинемии, гипергидратации.

Повышение количества эритроцитов в крови — эритроцитоз (более $6 \times 10^{12}/\text{л}$ у мужчин и $5 \times 10^{12}/\text{л}$ у женщин — один из характерных лабораторных признаков эритремии. Эритроцитоз может быть абсолютным (увеличение массы циркулирующих эритроцитов, вследствие усиления эритропоэза) и относительным (вследствие уменьшения объёма циркулирующей

крови). Основные причины увеличения количества эритроцитов в крови представлены в табл. 2-6.

Таблица 2-5. Референтные величины количества эритроцитов в крови

Возраст	Женщины, $\times 10^{12}/л$	Мужчины, $\times 10^{12}/л$
Кровь из пуповины	3,9–5,5	3,9–5,5
1–3 дня	4,0–6,6	4,0–6,6
1 нед	3,9–6,3	3,9–6,3
2 нед	3,6–6,2	3,6–6,2
1 мес	3,0–5,4	3,0–5,4
2 мес	2,7–4,9	2,7–4,9
3–6 мес	3,1–4,5	3,1–4,5
0,5–2 года	3,7–5,2	3,4–5
3–12 лет	3,5–5	3,9–5
13–16 лет	3,5–5	4,1–5,5
17–19 лет	3,5–5	3,9–5,6
20–29 лет	3,5–5	4,2–5,6
30–39 лет	3,5–5	4,2–5,6
40–49 лет	3,6–5,1	4,0–5,6
50–59 лет	3,6–5,1	3,9–5,6
60–65 лет	3,5–5,2	3,9–5,3
Более 65 лет	3,4–5,2	3,1–5,7

Таблица 2-6. Заболевания и состояния, сопровождающиеся увеличением количества эритроцитов в крови

Основные патогенетические группы	Клинические формы
Абсолютные эритроцитозы (повышенная продукция эритроцитов) - Первичные - Вторичные (симптоматические): вызванные гипоксией;	Эритремия Заболевания лёгких, пороки сердца, наличие аномальных Hb, повышенная физическая нагрузка, пребывание на больших высотах, ожирение
связанные с повышенной продукцией эритропоэтина связанные с избытком кортикостероидов или андрогенов в организме	Рак паренхимы почки, гидронефроз и поликистоз почек, рак паренхимы печени, доброкачественный семейный эритроцитоз Синдром Кушинга, феохромоцитома, гиперальдостеронизм
Относительные эритроцитозы	Дегидратация, эмоциональные стрессы, алкоголизм, курение
Смешанный эритроцитоз вследствие сгущения крови и плацентарной трансфузии	Физиологический эритроцитоз новорождённых

СРЕДНИЙ ОБЪЁМ ЭРИТРОЦИТА

MCV (mean corpuscular volume) измеряют в фемтолитрах (фл) или кубических микрометрах. В гематологических анализаторах MCV вычисляют делением суммы клеточных объёмов на количество эритроцитов. Этот также параметр можно рассчитать по формуле: $Ht (\%) \times 10 / RBC (10^{12}/л)$. Значения MCV, находящиеся в пределах 80–100 фл, характеризуют эритроцит как нормоцит, меньше 80 фл — как микроцит, больше 100 фл — как макроцит. MCV нельзя достоверно определить при наличии в исследуемой крови большого количества аномальных эритроцитов (например, серповидных клеток) или диморфной популяции эритроцитов. Референтные величины MCV приведены в табл. 2-7 [Тиц Н, 1997].

Таблица 2-7. Референтные величины MCV

Возраст	Женщины, фл	Мужчины, фл
Кровь из пуповины	98–118	98–118
1–3 дня	95–121	95–121
1 нед	88–126	88–126
2 нед	86–124	86–124
1 мес	85–123	85–123
2 мес	77–115	77–115
3–6 мес	77–108	77–108
0,5–2 года	72–89	70–99
3–6 лет	76–90	76–89
7–12 лет	76–91	76–81
13–19 лет	80–96	79–92
20–29 лет	82–96	81–93
30–39 лет	81–98	80–93
40–49 лет	80–100	81–94
50–59 лет	82–99	82–94
60–65 лет	80–99	81–100
Более 65 лет	80–100	78–103

Клиническое значение MCV аналогично значению однонаправленных изменений цветового показателя и содержания Hb в эритроците (MCH), так как обычно макроцитарные анемии являются одновременно гиперхромными (или нормохромными), а микроцитарные — гипохромными. MCV используют главным образом для характеристики типа анемии, что отражено в приведённой ниже табл. 2-8. Изменения MCV могут дать полезную информацию о нарушениях водно-электролитного баланса. Повышение MCV свидетельствует о гипотоническом характере нарушений водно-электролитного баланса, тогда как понижение — о гипертоническом характере.

Таблица 2-8. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением MCV

MCV менее 80 фл	MCV в диапазоне 80–100	MCV более 100 фл
Микроцитарные анемии:	Нормоцитарные анемии:	Макроцитарные и мегалобластные анемии:
железодефицитные	апластические	дефицит витамина B ₁₂ ;
талассемии	гемолитические	дефицит фолиевой кислоты
siderобластические	гемоглобинопатии	Анемии, которые могут сопровождаться макроцитозом:
Анемии, которые могут сопровождаться микроцитозом:	после кровотечений	миелодиспластические синдромы
гемоглобинопатии	Анемии, которые могут сопровождаться нормоцитозом:	гемолитические анемии;
нарушение синтеза порфиринов	регенераторная фаза железодефицитной анемии	болезни печени
Отравление свинцом		

СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В ЭРИТРОЦИТЕ

Среднее содержание Hb в эритроците (MCH, mean corpuscular hemoglobin) характеризует содержание Hb в эритроците. Референтные величины MCH отражены в табл. 2-9 [Тиц Н., 1997].

Таблица 2-9. Референтные величины среднего содержания Hb в эритроците (MCH)

Возраст	Женщины, пг	Мужчины, пг
1–3 дня	31–37	31–37
1 нед	28–40	28–40
2 нед	28–40	28–40
1 мес	28–40	28–40
2 мес	26–34	26–34
3–6 мес	25–35	25–35
0,5–2 года	24–31	24,5–29
3–12 лет	25,5–33	26,0–31
13–19 лет	27–32	26,5–32
20–29 лет	27–33	27,5–33
30–39 лет	27–34	27,5–33,5
40–49 лет	27–34	27,5–34
50–59 лет	27–34,5	27,5–34
60–65 лет	26,5–33,5	27–34,5
Более 65 лет	26–34	26–35

Этот показатель отражает степень насыщения эритроцита Hb, его можно рассчитать по формуле: $\text{Hb (г/л)/RBC (10}^{12}/\text{л)}$. МСН самостоятельного значения не имеет и всегда соотносится с MCV, цветовым показателем и МСНС. На основании этих показателей анемии можно разделить на нормо-, гипо- и гиперхромные.

Снижение МСН (то есть гипохромия) характерно для гипохромных и микроцитарных анемий, включая железодефицитную, анемию при хронических болезнях, талассемию; некоторых гемоглобинопатий, отравления свинцом; нарушении синтеза порфиринов. Повышение МСН — маркёр макроцитоза и гиперхромии. Поэтому повышение МСН выявляют при мегалобластных анемиях, анемии после острой кровопотери, многих хронических гемолитических анемиях, гипопластической анемии, гипотиреозе, заболеваниях печени, метастазах злокачественных заболеваний; при приёме цитостатиков, пероральных контрацептивов, противосудорожных препаратов.

СРЕДНЯЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА В ЭРИТРОЦИТЕ

Средняя концентрация Hb в эритроците (МСНС, mean corpuscular hemoglobin concentration) — показатель насыщенности эритроцитов Hb. Референтные величины МСНС приведены в табл. 2-10 [Тиц Н., 1997]. В гематологических анализаторах МСНС определяют автоматически. Этот параметр также можно рассчитать по формуле: $\text{Hb (г/дл)} \times 100 / \text{Ht (\%)}.$

Таблица 2-10. Референтные величины средней концентрации Hb в эритроците

Возраст	Женщины, г/дл	Мужчины, г/дл
1–3 дня	29–37	29–37
1 нед	28–38	28–38
1 мес	28–38	28–38
2 мес	29–37	29–37
3–6 мес	30–36	30–36
0,5–2 года	33–33,6	32,2–36,6
3–6 лет	32,4–36,8	32,2–36,2
7–12 лет	32,2–36,8	32–37
13–19 лет	32,4–36,8	32,2–36,4
20–29 лет	32,6–35,6	32,8–36,2
30–39 лет	32,6–35,8	32,6–36,2
40–49 лет	32,4–35,8	32,6–36,4
50–59 лет	32,2–35,8	32,6–36,2
60–65 лет	32,2–35,6	32,2–36,9
Более 65 лет	31,8–36,8	32–36,4

МСНС используют для дифференциальной диагностики анемий. Снижение МСНС характерно для гипохромных железодефицитных анемий, повышение — для гиперхромных. Снижение МСНС наблюдают при заболеваниях, сопровождающихся нарушением синтеза Hb. Изменения МСНС при различных заболеваниях отражены в табл. 2-11.

Таблица 2-11. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением МСНС

Повышение МСНС	Снижение МСНС (менее 31 г/л)
Гиперхромные анемии: сфероцитоз; овалоцитоз	Гипохромные анемии: железодефицитные; сидеробластические; талассемии
Гиперосмолярные нарушения водно-электролитного обмена	Гипоосмолярные нарушения водно-электро- литного обмена

Величина МСНС позволяет диагностировать характер нарушений водно-электролитного баланса. При этом следует анализировать направленность изменения значений МСНС, а не их абсолютные величины, так как анализаторы измеряют эритроциты в искусственной изоосмотической среде.

Показатели красной крови для дифференциальной диагностики анемий отражены в табл. 2-12.

Таблица 2-12. Дифференциальная диагностика анемий

Показатели	Анемия			
	железодефи- цитная	гемолити- ческая	гипоплас- тическая	В ₁₂ -дефи- цитная
Нб	↓	↓↓	↓↓	↓↓↓
Эритроциты	↓	↓	↓↓	↓↓
Цветовой показатель	↓	Норма	Норма	↑
Диаметр эритроцитов	↓	↓	Норма	↑↑
MCV	Норма, ↓	↑	Норма	↑↑↑
Содержание Нб в эритроците (МСН)	↓	↑	Норма	↑↑↑
Концентрация Нб в эритроците (МСНС)	↓	Норма	Норма	↑
Ретикулоциты	Норма	↑↑↑	↓↓↓	↓

Примечание. ↓ — снижение показателя; ↓↓↓ — выраженное снижение показателя; ↑ — увеличение показателя; ↑↑↑ — выраженное увеличение показателя.

ПОКАЗАТЕЛЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПО ОБЪЁМУ

Показатель распределения эритроцитов по объёму (RDW, red cell distribution width) характеризует вариабельность объёма эритроцитов. Аналогичную функцию выполняет кривая Прайс–Джонса. Вместе с тем регистрируемые с помощью гематологических анализаторов эритроцитометрические кривые (гистограммы) не соответствуют кривым Прайс–Джонса. Гистограммы, полученные с помощью гематологических анализаторов, отражают объём эритроцитов, а кривые Прайс–Джонса получают при многочисленных и долгих измерениях диаметра эритроцитов под микроскопом. Поэтому нельзя признать правомерным сопоставление кривых распределения эритроцитов в крови по объёму и по диаметру.

Референтные величины RDW — 11,5–14,5%.

Высокое значение RDW означает гетерогенность популяции эритроцитов или наличие в пробе крови нескольких популяций эритроцитов (например, после переливания крови). RDW следует анализировать вместе с гистогаммой эритроцитов, которую представляют гематологические анализаторы. Классификация анемий по показателям RDW и MCV представлена в табл. 2-13.

Таблица 2-13. Классификация анемий по показателям RDW и MCV

Показатели	MCV меньше нормы (микроцитарные)	MCV в норме (нормоцитарные)	MCV выше нормы (макроцитарные)
RDW в норме (гомогенные)	β-Талассемия Хронические заболевания	Хронические заболевания Острая кровопотеря Гемолитическая анемия вне криза	Болезни печени Апластическая анемия
RDW выше нормы (гетерогенные)	Дефицит железа	Дефицит железа и витамина Гемоглобинопатии Миелодиспластический синдром Миелофиброз	Дефицит витамина В ₁₂ и фолиевой кислоты Гемолитический криз Агглютинация эритроцитов Лейкоцитоз выше 50×10 ⁹ /л

ЦВЕТОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ

Цветовой показатель отражает относительное содержание Hb в эритроците, клинически аналогичен MCH и коррелирует с MCV. По величине цветового показателя анемии принято делить на гипохромные (<0,8), нормохромные (0,85–1,05) и гиперхромные (>1,1).

Гипохромия (снижение цветового показателя) может быть следствием либо уменьшения объема эритроцитов (микроцитоз), либо малой насыщенности нормальных по объему эритроцитов Hb. Гипохромия — истинный показатель дефицита железа в организме (железодефицитная анемия) или железорефрактерности, то есть нарушения усвоения железа нормобластами красного костного мозга, приводящего к нарушению синтеза гема (талассемия, некоторые гемоглобинопатии, нарушения синтеза порфиринов, отравление свинцом).

Гиперхромия (повышение цветового показателя) зависит только от увеличения объема эритроцита, а не от повышенного насыщения его Hb, поэтому гиперхромия всегда сочетается с макроцитозом. К гиперхромным анемиям относятся мегалобластные (при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), гипопластические (в том числе при гемобластозах и диссеминации злокачественных заболеваний), многие хронические гемоли-

тические, сидеробластные (при миелодиспластическом синдроме), острые постгеморрагические, сопутствующие циррозу печени, при гипотиреозе, приёме цитостатиков, пероральных контрацептивов, противосудорожных препаратов.

КОЛИЧЕСТВО ТРОМБОЦИТОВ

Референтные величины содержания тромбоцитов (PLT) в крови: новорождённые 1–10 сут — $99\text{--}421 \times 10^9/\text{л}$; старше 10 дней и взрослые — $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$ [Никушкин Е.В., Крючкова М.И., 1998].

Тромбоциты — форменный элемент крови диаметром 2–4 мкм, представляющий собой «осколок» цитоплазмы мегакариоцитов костного мозга. Продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7–10 дней. Физиологические колебания количества тромбоцитов в крови в течение суток составляют до 10%. У женщин во время менструации количество тромбоцитов может уменьшиться на 25–50%. Тромбоциты выполняют ангиотрофическую, адгезивно-агрегационную функции, участвуют в процессах свёртывания крови и фибринолиза, обеспечивают ретракцию кровяного сгустка. Они способны переносить на своей мембране циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), поддерживать спазм сосудов. У 80–85% больных с геморрагическим диатезом нарушения в системе гемостаза обусловлены уменьшением количества или снижением функциональной активности тромбоцитов.

Повышение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитоз) может быть первичным (результат первичной пролиферации мегакариоцитов) и вторичным, реактивным, возникающим на фоне какого-либо заболевания. Увеличение количества тромбоцитов в крови могут вызывать следующие заболевания.

- Тромбоцитозы первичные: эссенциальная тромбоцитемия (количество тромбоцитов может возрастать до $2000\text{--}4000 \times 10^9/\text{л}$ и более), эритремия, хронический миелолейкоз и миелофиброз.
- Тромбоцитозы вторичные: острая ревматическая лихорадка, ревматоидный артрит, туберкулёз, цирроз печени, язвенный колит, остеомиелит, амилоидоз, острое кровотечение, карцинома, лимфогранулематоз, лимфома, состояние после спленэктомии (в течение 2 мес и более), острый гемолиз, после операций (в течение 2 нед).

Снижение количества тромбоцитов в крови менее $180 \times 10^9/\text{л}$ (тромбоцитопения) отмечают при угнетении мегакариоцитопоэза, нарушении продукции тромбоцитов. Тромбоцитопению могут вызывать следующие состояния и заболевания.

- Тромбоцитопении, вызванные снижением образования тромбоцитов (недостаточность кроветворения).
 - Приобретённые:
 - идиопатическая гипоплазия гемопоэза;
 - вирусные инфекции (вирусный гепатит, аденовирусы);
 - интоксикации (миелодепрессивные химические вещества и препараты, некоторые антибиотики, уремия, болезни печени) и ионизирующее оизлучение;
 - опухолевые заболевания (острый лейкоз, метастазы рака и саркомы в красный костный мозг; миелофиброз и остеомиелосклероз);

- мегалобластные анемии (дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты);
 - ночная пароксизмальная гемоглобинурия.
 - Наследственные:
 - синдром Фанкони;
 - синдром Вискотта–Олдрича;
 - аномалия Мая–Хегглина;
 - синдром Бернара–Сулье.
 - Тромбоцитопении, вызванные повышенной деструкцией тромбоцитов.
 - Аутоиммунные — идиопатическая (болезнь Верльгофа) и вторичные [при системной красной волчанке (СКВ), хроническом гепатите, хроническом лимфолейкозе и др.], у новорождённых в связи с проникновением материнских аутоантител.
 - Изоиммунные (неонатальная, посттрансфузионная).
 - Гаптеновые (гиперчувствительность к некоторым ЛС).
 - Связанные с вирусной инфекцией.
 - Связанные с механическим повреждением тромбоцитов: при протезировании клапанов сердца, экстракорпоральном кровообращении; при ночной пароксизмальной гемоглобинурии (болезнь Маркиафавы–Микели).
 - Тромбоцитопении, вызванные секвестрацией тромбоцитов: секвестрация в гемангиоме, секвестрация и разрушение в селезёнке (гиперспленизм при болезни Гоше, синдроме Фелти, саркоидозе, лимфоме, туберкулёзе селезёнки, миелопролиферативных заболеваниях со спленомегалией и др.).
 - Тромбоцитопении, вызванные повышенным потреблением тромбоцитов: синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) крови, тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура и др.
- Количество тромбоцитов в крови, при котором необходима коррекция:
- ниже $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$ — при отсутствии других факторов риска кровотечения;
 - ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ — при наличии других факторов риска кровотечения;
 - ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ — при хирургических вмешательствах или кровотечениях.
- Алгоритм диагностики причин тромбоцитопении представлен на рис. 2-1.

СРЕДНИЙ ОБЪЁМ ТРОМБОЦИТА

Референтные величины среднего объёма тромбоцита (MPV, mean platelet volume) — $3,6\text{--}9,4 \text{ мкм}^3$.

Современные гематологические анализаторы рисуют тромбоцитометрические кривые (гистограммы распределения тромбоцитов по объёму). Отмечается связь размеров тромбоцитов с их функциональной активностью, содержанием в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ, склонностью клеток к адгезии, изменениями объёма тромбоцитов перед агрегацией. Наличие в крови преимущественно молодых форм тромбоцитов приводит к сдвигу гистограммы вправо, старые клетки располагаются в гистограмме слева. Следовательно, по мере старения тромбоцитов их объём уменьшается. Причины патологических изменений MPV отражены в табл. 2-14.



Рис. 2-1. Алгоритм лабораторной диагностики причин тромбоцитопении

Таблица 2-14. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением MPV

Увеличение MPV	Снижение MPV
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Синдром Бернара–Сулье Аномалия Мая–Хегглина Постгеморрагические анемии	Синдром Вискотта–Олдрича

КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ

Количество лейкоцитов (WBC) в циркулирующей крови — важный диагностический показатель. Лейкоциты образуются в красном костном мозге и в лимфатических узлах. Основная функция лейкоцитов заключается в защите организма от чужеродных агентов. Благодаря их фагоцитарной активности, участию в клеточном и гуморальном иммунитете, обмену гистамина реализуются антимикробные, антитоксические, антителообразующие и другие важнейшие компоненты иммунологических реакций. К лейкоцитам относятся клетки гранулоцитарного, моноцитарного и лимфоидного рядов (см. также ниже раздел «Лейкоцитарная формула»). Референтные величины содержания лейкоцитов в крови приведены в табл. 2-15.

Таблица 2-15. Референтные величины содержания лейкоцитов в крови

Возраст	Содержание, $\times 10^9/\text{л}$
Кровь из пуповины	9,9–27,6
24 ч	9,4–32,2
1 мес	9,2–13,8
12 мес–3 года	6,0–17,5
4 года	6,1–11,4
6 лет	6,1–11,4
10 лет	6,1–11,4
21 год	4,5–10,0
Взрослые	4–8,8

Количество лейкоцитов в крови зависит от скорости притока клеток из красного костного мозга и скорости выхода их в ткани. Увеличение количества лейкоцитов в периферической крови выше $10 \times 10^9/\text{л}$ называют лейкоцитозом, уменьшение ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ — лейкопенией. Увеличение или уменьшение количества отдельных видов лейкоцитов в крови может быть абсолютным или относительным в зависимости от общего содержания лейкоцитов — нормального, повышенного или пониженного. Определить абсолютное содержание отдельных видов лейкоцитов в единице объема крови можно по формуле: $A (\%) \times \text{WBC} (10^9/\text{л}) / 100\%$, где A — содержание определенного вида лейкоцитов, %. Например, увеличение процентного содержания лимфоцитов (60%) при сниженном общем количестве лейкоцитов ($2 \times 10^9/\text{л}$) означает относительный лимфоцитоз, так как абсолютное количество этих клеток ($1,2 \times 10^9/\text{л}$) в пределах нормального диапазона (см. также ниже раздел «Лейкоцитарная формула»).

Основные причины лейкоцитоза приведены в табл. 2-16. Наиболее часто лейкоцитоз развивается вследствие острых инфекций, особенно вызванных кокками (стафилококком, стрептококком, пневмококком, гонококком), кишечной палочкой, палочкой дифтерии и др. При этих инфекциях количество лейкоцитов обычно составляет $15\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$. Выраженный лейкоцитоз $20\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ характерен для больных с пневмококковой пневмонией, скарлатиной, сильными ожогами. Лейкоцитоз развивается в течение 1–2 ч после начала острого кровотечения, он особенно выражен при кровоизлиянии в брюшную полость, плевральное пространство, сустав или в непосредственной близости от твёрдой мозговой оболочки. При прерывании трубной беременности количество лейкоцитов может повышаться до $22 \times 10^9/\text{л}$, после разрыва селезёнки — до $31 \times 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз обычно сопровождает острую атаку подагры (до $31 \times 10^9/\text{л}$).

У большинства больных острым аппендицитом уже в самом начале заболевания отмечают повышение количество лейкоцитов в крови. При катаральной форме аппендицита содержание лейкоцитов в крови находится в пределах $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$, изменений в лейкоцитарной формуле крови обычно не наблюдают. При флегмонозном аппендиците количество лейкоцитов в крови достигает $12\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$, наблюдают регенеративный сдвиг нейтрофилов с высоким содержанием палочкоядерных форм (до 15%). При гангренозной форме аппендицита количество лейкоцитов значительно снижается (до $10\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$) или находится в пределах нормы — $6\text{--}8 \times 10^9/\text{л}$, но воспалительный сдвиг в лейкоцитарной формуле крови может достигать значительной степени [содержание палочкоядерных форм 15–20% и более, возможно появление юных нейтрофилов (4–6%) и даже миелоцитов (2%)].

При оценке результатов исследования крови при подозрении на острый аппендицит необходимо придерживаться выводов, сделанных Г. Мондр (1996).

- В случаях без нагноения лейкоцитоз не превышает $15 \times 10^9/\text{л}$.
- Если в течение первых 6–12 ч после острого приступа лейкоцитоз не перестаёт повышаться (анализ крови проводят каждые 2 ч), следует опасаться быстро распространяющегося тяжёлого инфекционного процесса.
- Даже если общие симптомы заболевания (боль, лихорадка и др.), как будто уменьшаются, в то время как лейкоцитоз продолжает нарастать, последнее имеет большее значение, так как колебания выраженности лейкоцитоза по крайней мере на 24 ч опережают колебания температуры тела.
- В исключительных случаях лейкоцитоз может отсутствовать; последнее наблюдают при внезапно возникшей сильной интоксикации организма или когда больной сильно истощён длительной инфекцией, либо когда последняя локализуется и абсцесс осумковывается и спонтанно стерилизуется.

Ложное увеличение количества лейкоцитов, подсчитанное с помощью автоматического анализатора, возможно при наличии криоглобулинемии, сгустков или агрегации тромбоцитов или в присутствии ядерных форм клеток красной крови (эритробластов) или нелизированных эритроцитов, которые будут сосчитаны как лейкоциты.

Целый ряд острых инфекций (тифы, паратифы, сальмонеллёзы и др.) может в отдельных случаях привести к лейкопении. Особенно это харак-

терно для истощения костномозговых резервов нейтрофилов в результате применения современных химиотерапевтических средств, при пищевом дефиците или общей ослабленности организма. Некоторые бактерии и определённые вирусы (жёлтой лихорадки, кори, краснухи, ветряной оспы и др.), риккетсии и простейшие способны вызвать лейкопению у прежде совершенно здоровых людей. Основные причины лейкоцитоза и лейкопении отражены в табл. 2-16.

Таблица 2-16. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества лейкоцитов

Лейкоцитоз	Лейкопения
Инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные и др.)	Аплазия и гипоплазия красного костного мозга
Воспалительные состояния	Повреждение костного мозга химическими средствами, ЛС
Злокачественные новообразования	Ионизирующее излучение
Травмы	Гиперспленизм (первичный, вторичный)
Лейкозы	Острые лейкозы
Уремия	Миелофиброз
Результат действия адреналина и стероидных гормонов	Миелодиспластические синдромы
	Плазмоцитома
	Метастазы новообразований в костный мозг
	Болезнь Аддисона–Бирмера
	Сепсис
	Тиф и паратиф
	Анафилактический шок
	Коллагенозы
	ЛС (сульфаниламиды и некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, тиреостатики, противозипептические препараты и др.)

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА КРОВИ

Лейкоцитарная формула — процентное соотношение разных видов лейкоцитов в мазке крови. Референтные показатели отражены в табл. 2-17, из которой видно, что в период новорождённости соотношение клеток резко отличается от такового у взрослых [Никушкин Е.В., Крючкова М.И., 1998]. При оценке лейкоцитарной формулы бывает необходимо учитывать и абсолютное содержание отдельных видов лейкоцитов.

Изменения лейкоцитарной формулы сопутствуют многим заболеваниям и нередко являются неспецифическими. Тем не менее диагностическое значение этого исследования велико, так как оно даёт представление о тяжести состояния пациента, эффективности проводимого лечения. При гемобластозах исследование лейкоцитарной формулы нередко позволяет установить клинический диагноз. Основные причины, приводящие к изменению лейкоцитарной формулы, отражены в табл. 2-18.

Таблица 2-17. Референтные показатели лейкоцитограммы

Клетки	Содержание, %				
	взрослые	при рождении	1 день	4 дня	2 нед
Миелоциты	—	0,5	0,5	—	—
Метамиелоциты	—	4	4	2,5	1,5
Нейтрофилы палочкоядерные	1–5	27	26	7	3
Нейтрофилы сегментоядерные	40–70	34	34	39	25
Лимфоциты	20–45	22,5	24	36,5	55
Моноциты	3–8	8	9,5	11	11,5
Эозинофилы	1–5	3	2	3,5	3
Базофилы	0–1	0,75	0,25	—	0,5
Плазмциты	—	0,25	0,25	0,5	0,5

Таблица 2-18. Заболевания и состояния, сопровождающиеся сдвигом лейкоцитарной формулы

Сдвиг влево (в крови присутствуют метамиелоциты, миелоциты)	Сдвиг влево с омоложением (в крови присутствуют метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты, миелобласты и эритробласты)	Сдвиг вправо (уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов в сочетании с наличием гиперсегментированных ядер нейтрофилов)
Острые воспалительные процессы	Хронические лейкозы	Мегалобластная анемия
Гнойные инфекции	Эритролейкоз	Болезни почек и печени
Интоксикации	Миелофиброз	Состояния после переливания крови
Острые кровотечения	Метастазы новообразований	
Ацидоз и коматозные состояния	Острые лейкозы	
Физическое перенапряжение	Коматозные состояния	

При многих тяжёлых инфекциях, септических и гнойных процессах лейкоцитарная формула изменяется за счёт увеличения количества палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и миелоцитов. Такое изменение лейкограммы с увеличением процентного содержания молодых форм нейтрофилов носит название сдвига влево; увеличение же в основном за счёт сегментоядерных и полисегментоядерных форм — сдвигом вправо. Выраженность сдвига ядер нейтрофилов оценивают индексом сдвига (ИС). $ИС = М + ММ + П/С$, где М — миелоциты, ММ — метамиелоциты, П — палочкоядерные нейтрофилы, С — сегментоядерные нейтрофилы. Референтная величина ИС составляет 0,06. Величина ИС — важный критерий, определяющий тяжесть течения острой инфекции и общий прогноз.

При анализе результатов подсчёта лейкоцитарной формулы в мазке крови всегда следует помнить, что этот метод не очень точен и может быть источником ошибок, которые не могут быть полностью устранены (вклю-

чая ошибки при взятии крови, приготовлении и окраске мазка, человеческую субъективность при интерпретации клеток). Некоторые типы клеток, особенно моноциты, эозинофилы и базофилы, распределяются в мазке совершенно закономерно. Высокое содержание этих клеток, особенно в ограниченной зоне мазка, должно быть обязательно перепроверено, прежде чем будет выдан результат. При количестве лейкоцитов в крови более $35 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется для большей точности подсчитывать не менее 200 клеток. Количество исследуемых лейкоцитов должно увеличиваться пропорционально увеличению лейкоцитоза, чтобы оценивать большую зону мазка. Если количество лейкоцитов в крови менее $2 \times 10^9/\text{л}$, то некоторые лаборатории производят подсчёт менее 100 клеток. Однако при этом резко снижается точность, поэтому такой подсчёт не рекомендуется. Если не удаётся найти в мазке 100 клеток, предлагается делать лейкоконцентрат, однако следует помнить, что при приготовлении последнего происходят морфологические изменения лейкоцитов и неравномерное распределение типов клеток. Если было подсчитано менее 100 или более 100 клеток, то это должно быть отражено в бланке результата.

Подтверждением того, что метод подсчёта лейкоцитарной формулы в мазке крови не очень точен, служат приведённые в табл. 2-19 данные 95% доверительного интервала при подсчёте лейкоформулы, полученные на основании статистического анализа.

Таблица 2-19. 95%-й доверительный интервал при подсчёте лейкоформулы в мазке крови [E. Anne Stiene-Martin et al., 1998]

Содержание определённого типа клеток, %	Общее количество подсчитанных клеток			
	100	200	500	1000
0	0–4	0–2	0–1	0–1
1	0–6	0–4	0–3	0–2
2	0–8	0–6	0–4	1–4
3	0–9	1–7	1–5	2–5
4	1–10	1–8	2–7	2–6
5	1–12	2–10	3–8	3–7
6	2–13	3–11	4–9	4–8
7	2–14	3–12	4–10	5–9
8	3–16	4–13	5–11	6–10
9	4–17	5–14	6–12	7–11
10	4–18	6–16	7–13	8–13
15	8–24	10–21	11–19	12–18
20	12–30	14–27	16–24	17–23
25	16–35	19–32	21–30	22–28
30	21–40	23–37	26–35	27–33
35	25–46	28–43	30–40	32–39
40	30–51	33–48	35–45	36–44
45	35–56	38–53	40–50	41–49
50	39–61	42–58	45–55	46–54

Широкое распространение для оценки выраженности эндогенной интоксикации получил лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), референтная величина для которого составляет приблизительно 1,0. Формула расчёта следующая.

$$\text{ЛИИ} = [4(\text{миелоциты}) + 3(\text{метамиелоциты}) + 2(\text{палочкоядерные нейтрофилы}) + (\text{сегментоядерные}) \times (\text{плазмоциты} + 1)] / [(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)]$$

Колебания ЛИИ у больных с инфекционными и септическими заболеваниями объективно соответствуют изменениям клинической картины и степени выраженности эндогенной интоксикации. Повышение ЛИИ до 4–9 свидетельствует о значительном бактериальном компоненте эндогенной интоксикации, умеренное повышение (до 2–3) — либо об ограничении инфекционного процесса, либо об очаге некробиотических изменений ткани. Лейкопения с высоким ЛИИ — тревожный прогностический признак. ЛИИ можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения.

Нейтрофилы

Нейтрофильные гранулоциты характеризуются наличием в цитоплазме гранул двух типов: азурофильных и специфических, содержимое которых позволяет этим клеткам выполнять свои функции. В азурофильных гранулах, появляющихся на стадии миелобласта, содержатся миелопероксидаза, нейтральные и кислые гидролазы, катионные белки, лизоцим. Специфические гранулы, появляющиеся на стадии миелоцита, содержат лизоцим, лактоферрин, коллагеназу, аминоксипептидазу. Приблизительно 60% общего количества гранулоцитов находится в костном мозге, составляя костномозговой резерв, 40% — в других тканях, и лишь менее 1% — в периферической крови. В норме в крови присутствуют сегментоядерные нейтрофилы и относительно небольшое количество палочкоядерных нейтрофилов (1–5%). Основная функция нейтрофилов состоит в защите организма от инфекций, которая осуществляется главным образом с помощью фагоцитоза. Длительность полупериода циркуляции нейтрофильных гранулоцитов в крови составляет 6,5 ч, затем они мигрируют в ткани. Время жизни гранулоцитов в тканях зависит от многих причин и может колебаться от нескольких минут до нескольких дней. Референтные величины содержания нейтрофилов в крови приведены в табл. 2–20 [Тиц Н., 1997].

Для лейкоцитоза (лейкопении) нехарактерно пропорциональное увеличение (уменьшение) количества лейкоцитов всех видов; в большинстве случаев выявляют увеличение (уменьшение) количества какого-либо одного типа клеток, поэтому применяют термины «нейтрофилёз», «нейтропения», «лимфоцитоз», «лимфопения», «эозинофилия», «эозинопения» и т.д.

Таблица 2-20. Референтные показатели абсолютного и относительного содержания нейтрофилов в крови

Возраст	Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Относительное количество, %
12 мес	1,5–8,5	30–50
4 года	1,5–8,5	35–55
10 лет	1,8–8,0	40–60
21 год	1,8–7,7	45–70
Взрослые	1,8–7,7	45–70

Нейтрофилёз (нейтрофилия) — увеличение содержания нейтрофилов выше $8 \times 10^9/\text{л}$. Иногда лейкоцитарная реакция бывает выражена очень резко и сопровождается появлением в крови молодых элементов кроветворения вплоть до миелобластов. В таких случаях принято говорить о лейкомоидной реакции. Лейкемоидные реакции — изменения крови реактивного характера, напоминающие лейкозы по степени увеличения содержания лейкоцитов (выше $50 \times 10^9/\text{л}$) или по морфологии клеток. Высокий нейтрофильный лейкоцитоз (до $50 \times 10^9/\text{л}$) с омоложением состава лейкоцитов (сдвиг влево разной степени вплоть до промиелоцитов и миелобластов) может возникать при острых бактериальных пневмониях (особенно крупозной) и других тяжёлых инфекциях, остром гемолизе. Лейкемоидные реакции нейтрофильного типа (с лейкоцитозом или без него) возможны при злокачественных опухолях (рак паренхимы почки, молочной и предстательной желёз), особенно с множественными метастазами в костный мозг. Дифференциальную диагностику с болезнями крови проводят на основании данных биопсии красного костного мозга, исследования щелочной фосфатазы в лейкоцитах (при лейкомоидных реакциях она высокая, при хроническом миелолейкозе — низкая), динамики гемограммы.

Нейтрофилёз — один из основных объективных диагностических критериев любого нагноительного процесса, особенно сепсиса. Установлено, что чем выше лейкоцитоз, тем более выражена положительная реакция организма на инфекцию. Количество лейкоцитов в периферической крови, особенно при стафилококковом сепсисе, может достигать $60\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$. Иногда динамика лейкоцитарной реакции имеет волнообразный характер. Сепсис, вызванный грамотрицательной флорой, протекает обычно при менее выраженной лейкоцитарной реакции. При грамотрицательном сепсисе нарастание лейкоцитов до $18 \times 10^9/\text{л}$ значительно ухудшает прогноз заболевания. Наряду с увеличением количества лейкоцитов при сепсисе возможно и их снижение до $3\text{--}4 \times 10^9/\text{л}$, что чаще наблюдают при грамотрицательном сепсисе. Наиболее значительное угнетение лейкоцитарной реакции отмечают при септическом шоке ($2 \times 10^9/\text{л}$). Для тяжёлых форм синегнойного сепсиса с развитием септического шока характерно развитие выраженной лейкопении, доходящей до $1,6 \times 10^9/\text{л}$. У больных с почечной недостаточностью также довольно часто наблюдают нейтропению вплоть до агранулоцитоза.

Нейтропения — содержание нейтрофилов в крови ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Основные этиологические факторы, вызывающие нейтропению, приведены в табл. 2-20. Однако при анализе причин нейтропений необходимо помнить и о редких заболеваниях, сопровождающихся снижением количества нейтрофилов в крови, некоторые из которых представлены ниже.

- Нейтропения Костманна — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное дефектом рецептора колониестимулирующего фактора. Характеризуется тяжёлой нейтропенией (нейтрофилов или совсем нет, или их содержание не превышает 1–2%) и сопровождается различными инфекциями, вначале гнойничками на теле — фурункулами и карбункулами, в дальнейшем — повторными пневмониями, абсцессами лёгких. Симптомы заболевания появляются на 1–3-й неделе после рождения, если дети не умирают на 1-м году жизни, то в дальнейшем тяжесть инфекционных процессов несколько уменьша-

ется, наступает относительная компенсация болезни. Общее количество лейкоцитов в крови обычно в пределах нормы (за счёт увеличения количества моноцитов и эозинофилов), нейтропения очень глубокая, содержание нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

- Доброкачественная наследственная нейтропения — семейное заболевание, клинически часто не проявляющееся. У большинства пациентов общее количество лейкоцитов в норме, нейтропения умеренная (до 20–30%), другие показатели крови в норме.
- Циклическая нейтропения — заболевание, характеризующееся периодическим (обычно через довольно точный интервал — от 2–3 нед до 2–3 мес, у каждого больного индивидуальный) исчезновением из крови нейтрофилов. До возникновения «приступа» кровь больного имеет нормальный состав, а при исчезновении нейтрофилов увеличивается содержание моноцитов и эозинофилов.

Основные причины нейтрофилёза и нейтропении представлены в табл. 2-21.

Таблица 2-21. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества нейтрофилов в крови

Нейтрофилёз	Нейтропения
Острые бактериальные инфекции:	Бактериальные инфекции (тиф, паратифы, туляремия, бруцеллёз, подострый бактериальный эндокардит, милиарный туберкулёз)
локализованные (абсцессы, остеомиелит, острый аппендицит, острый отит, пневмония, острый пиелонефрит, сальпингит, менингиты гнойные и туберкулёзный, ангина, острый холецистит, тромбоз флебит и др.);	Вирусные инфекции (инфекционный гепатит, грипп, корь, краснуха)
генерализованные (сепсис, перитонит, эмпиема плевры, скарлатина, холера и др.)	Миелотоксические влияния и супрессия гранулоцитопоэза:
Воспаление или некроз тканей: ИМ, обширные ожоги, гангрена, быстро развивающаяся злокачественная опухоль с распадом, узелковый полиартериит, острая ревматическая лихорадка	ионизирующее излучение
Интоксикации экзогенные: свинец, змеиный яд, вакцины, бактериальные токсины	химические агенты (бензол, анилин и пр.)
Интоксикации эндогенные: уремия, диабетический ацидоз, подагра, эклампсия, синдром Кушинга	противоопухолевые препараты (цитостатики и иммунодепрессанты)
ЛС	дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты
Миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, эритремия)	острый лейкоз
Острые геморрагии	апластическая анемия

Продолжение табл. 2-21

	Иммунный агранулоцитоз: - гаптенный (гиперчувствительность к медикаментам); - аутоиммунный (СКВ, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз); - изоиммунный (у новорождённых, пострансфузионный) Перераспределение и секвестрация в органах: - анафилактический шок; - спленомегалия различного происхождения Наследственные формы (циклическая нейтропения, семейная доброкачественная нейтропения и др.)

Агранулоцитоз — резкое уменьшение количества гранулоцитов в периферической крови вплоть до полного их исчезновения, ведущее к снижению сопротивляемости организма к инфекциям и развитию бактериальных осложнений. В зависимости от механизма возникновения различают миелотоксический и иммунный агранулоцитоз. Миелотоксический агранулоцитоз возникает в результате действия цитостатических факторов. Ему свойственно сочетание лейкопении с тромбоцитопенией и нередко с анемией (то есть панцитопения). Иммунный агранулоцитоз бывает главным образом двух типов: гаптенный и аутоиммунный, а также изоиммунный.

Эозинофилы

Эозинофилы — клетки, фагоцитирующие комплексы Ag-АТ, представленные главным образом IgE. После созревания в костном мозге эозинофилы несколько часов (около 3–4) находятся в циркулирующей крови, а затем мигрируют в ткани, где продолжительность их жизни составляет 8–12 дней. Для эозинофилов характерен суточный ритм колебания в крови, самые высокие показатели отмечаются ночью, самые низкие — днём. Действие эозинофилов проявляется в сенсibilизированных тканях. Они вовлекаются в реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Референтные величины содержания эозинофилов в крови приведены в табл. 2-22 [Тиц Н., 1997].

Эозинофилия — повышение количества эозинофилов в крови (более $0,4 \times 10^9/\text{л}$ у взрослых и $0,7 \times 10^9/\text{л}$ у детей). При некоторых состояниях (фибропластический парietальный эндокардит Лефлера, узелковый полиартериит, лимфогранулематоз) возможны гиперэозинофильные лейкомоидные реакции с эозинофильной гиперплазией красного костного мозга и инфильтрацией эозинофилами тканей. Наиболее часто сопровождаются эозинофилией паразитарные инвазии и atopические заболевания. Инвазия глистными паразитами — причина длительной эозинофилии; реже эозинофилию вызывают простейшие. При инвазии кишечными паразитами эо-

эозинофилия редко бывает выраженной. Тем не менее увеличение содержания эозинофилов до 10–30% и даже до 69% возможно при стронгилоидозе. При аллергических состояниях эозинофилия обычно умеренная — от 0,2 до $1,5 \times 10^9/\text{л}$, но в некоторых случаях может быть и выше, например, при бронхиальной астме или ангионевротическом отёке. Выраженную и стабильную эозинофилию (от 10 до 60%) наблюдают при пемфигусе и при герпетиформном дерматите Дюринга. Кроме того, эозинофилия сопровождает узелковый полиартериит (у 18% больных содержание эозинофилов достигает 84%), ревматоидный артрит, осложнённый васкулитами и плевритами. Также встречается гиперэозинофильный синдром, при котором лейкоцитоз достигает $138 \times 10^9/\text{л}$, при этом на эозинофилы приходится 93%. Основные причины, приводящие к эозинофилии, представлены в табл. 2-23.

Таблица 2-22. Референтные величины абсолютного и относительного содержания эозинофилов в крови

Возраст	Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Относительное количество, %
12 мес	0,05–0,7	1–5
4 года	0,02–0,7	1–5
10 лет	0–0,60	1–5
21 год	0–0,45	1–5
Взрослые	0–0,45	1–5

Таблица 2-23. Заболевания и состояния, сопровождающиеся эозинофилией

Основные причины	Клинические формы
Аллергические заболевания	Бронхиальная астма, сенная лихорадка, аллергический дерматит, лекарственная аллергия
Инвазии паразитов	Аскаридоз, токсокароз, трихинеллёз, эхинококкоз, шистосомоз, филяриоз, стронгилоидоз, описторхоз, анкилостомидоз, лямблиоз
Опухоли	Гемобластозы (острые лейкозы, хронический миелолейкоз, эритремия, лимфомы, лимфогранулематоз), другие опухоли, особенно с метастазами или с некрозом
Иммунодефициты	Синдром Вискотта–Олдрича
Болезни соединительной ткани	Узелковый полиартериит, ревматоидный артрит

Эозинопения — снижение содержания эозинофилов (менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$) — в большинстве случаев обусловлена повышением адренокортикоидной активности, которая приводит к задержке эозинофилов в костном мозге. Эозинопения особенно характерна для начальной фазы инфекционно-токсического процесса. Уменьшение количества эозинофилов в послеоперационный период свидетельствует о тяжёлом состоянии больного.

Базофилы

Базофилы — клетки крови, содержащие в своей цитоплазме грубые лилово-синие гранулы. Основной компонент гранул базофилов — гистамин. Продолжительность жизни базофилов 8–12 сут; период циркуляции в пе-

риферической крови, как и у всех гранулоцитов, непродолжительный — несколько часов. Главная функция базофилов заключается в участии в реакциях гиперчувствительности немедленного типа. Они также участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа, в воспалительных и аллергических реакциях, в регуляции проницаемости сосудистой стенки. Референтные величины содержания базофилов в крови приведены в табл. 2-24 [Тиц Н., 1997].

Таблица 2-24. Референтные величины абсолютного и относительного содержания базофилов в крови

Возраст	Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Относительное количество, %
12 мес.	0–0,2	0,4
4–6 лет	0–0,2	0,6
10 лет	0–0,2	0,6
21 год	0–0,2	0,5
Взрослые	0–0,2	0,5

Базофилия — повышение количества базофилов в крови (более $0,2 \times 10^9/\text{л}$). Заболевания и состояния, при которых возможна базофилия, включают:

- аллергические реакции (на пищу, ЛС, введение чужеродного белка);
- хронический миелолейкоз, миелофиброз, эритремия;
- лимфогранулематоз;
- хронический язвенный колит;
- гипофункция щитовидной железы;
- лечение эстрогенами.

Помимо приведённых выше причин базофилии, она возможна во время овуляции и при беременности. Иногда базофилия возникает в связи с дефицитом железа, раком лёгких, анемией неизвестного генеза, истинной полицитемией, некоторыми гемолитическими анемиями, а также после спленэктомии.

Базопения — снижение количества базофилов в крови (менее $0,01 \times 10^9/\text{л}$). Базопению оценить трудно из-за малого содержания базофилов в норме.

Лимфоциты

Лимфоциты — главный клеточный элемент иммунной системы — образуются в костном мозге, активно функционируют в лимфоидной ткани. Главная функция лимфоцитов состоит в узнавании чужеродного Аг и участии в иммунологическом ответе организма. Референтные величины содержания лимфоцитов в крови приведены в табл. 2-25 [Тиц Н., 1997]. У детей до 4–6 лет в общем количестве лейкоцитов преобладают лимфоциты, то есть для них характерен абсолютный лимфоцитоз, после 6 лет происходит «перекрёст» и в общем количестве лейкоцитов преобладают нейтрофилы.

Лимфоциты активно участвуют в патогенезе иммунодефицитных состояний, инфекционных, аллергических, лимфопролиферативных, онкологических заболеваний, трансплантационных конфликтов, а также аутоиммунных процессов. При перечисленных процессах количество лимфоцитов

в крови может существенно меняться. В результате адекватного ответа на антигенную стимуляцию происходит увеличение количества лимфоцитов — лимфоцитоз, при неадекватном ответе количество лимфоцитов может снижаться — лимфопения.

Таблица 2-25. Референтные величины абсолютного и относительного содержания лимфоцитов в крови

Возраст	Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Относительное количество, %
12 мес	4–10,5	61
4 года	2–8	50
6 лет	1,5–7	42
10 лет	1,5–6,5	38
21 год	1–4,8	34
Взрослые	1–4,5	34

Абсолютный лимфоцитоз: абсолютное количество лимфоцитов в крови превышает $4 \times 10^9/\text{л}$ у взрослых, $9 \times 10^9/\text{л}$ у детей младшего возраста и $8 \times 10^9/\text{л}$ у детей старшего возраста. В клинической практике наблюдают лейкомоидные реакции лимфатического типа, когда картина крови напоминает таковую при острым или хроническом лейкозе. Лейкомоидные реакции лимфатического типа наиболее часто развиваются при инфекционном мононуклеозе, но иногда также возможны при туберкулёзе, сифилисе, бруцеллёзе. Картина крови при остром инфекционном мононуклеозе характеризуется высоким лейкоцитозом за счёт лимфоцитов. Лимфоциты при инфекционном мононуклеозе приобретают морфологическое разнообразие. В крови появляется большое количество атипичных лимфоцитов, характеризующихся дисплазией ядра и увеличением цитоплазмы и приобретающих сходство с моноцитами.

Абсолютная лимфопения — количество лимфоцитов в крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$ — возникает при некоторых острых инфекциях и заболеваниях. Лимфопения характерна для начальной стадии инфекционно-токсического процесса, что связано с миграцией лимфоцитов из крови в ткани к очагам воспаления. Основные причины, приводящие к изменению содержания лимфоцитов в крови, отражены в табл. 2-26.

Таблица 2-26. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением содержания лимфоцитов

Абсолютный лимфоцитоз	Абсолютная лимфопения
Вирусная инфекция	Панцитопения
Острый инфекционный лимфоцитоз	Приём ГК
Коклюш	Тяжёлые вирусные заболевания
Инфекционный мононуклеоз	Злокачественные новообразования
Острый вирусный гепатит	Вторичные иммунодефициты
ЦМВ-инфекция	Почечная недостаточность
Хронический лимфолейкоз	Недостаточность кровообращения
Макроглобулинемия Вальденстрёма	

Моноциты

Моноциты образуются в красном костном мозге из монобластов. После выхода из костного мозга, где в отличие от гранулоцитов они не формируют костномозговой резерв, моноциты циркулируют в крови от 36 до 104 ч, а затем уходят в ткани. Из крови в ткани за 1 ч уходят 7×10^6 моноцитов. В тканях моноциты дифференцируются в органо- и тканеспецифичные макрофаги. Внесосудистый пул моноцитов в 25 раз превышает циркулирующий.

Система мононуклеарных фагоцитов объединяет различные типы клеток, участвующие в защитных реакциях организма. Макрофагам принадлежит важнейшая роль в процессах фагоцитоза. Они удаляют из организма отмирающие клетки, остатки разрушенных клеток, денатурированный белок, бактерии и комплексы Ag–АТ. Макрофаги участвуют в регуляции кроветворения, иммунном ответе, гемостазе, метаболизме липидов и железа. Референтные величины содержания моноцитов в крови приведены в табл. 2-27 [Тиц Н., 1997].

Таблица 2-27. Референтные величины абсолютного и относительного содержания моноцитов в крови

Возраст	Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	Относительное количество, %
12 мес	0,05–1,1	2–7
4 года	0–0,8	2–7
10 лет	0–0,8	1–6
21 год	0–0,8	1–8
Взрослые	0–0,8	1–8

Моноцитоз — увеличение количества моноцитов в крови более $0,8 \times 10^9/\text{л}$ — сопровождается целым рядом заболеваний (табл. 2-28). При туберкулёзе возникновение моноцитоза считают доказательством активного распространения туберкулёзного процесса. При этом важным показателем является отношение абсолютного количества моноцитов к лимфоцитам, которое в норме составляет 0,3–1,0. Это отношение бывает более 1 в активную фазу заболевания и снижается при выздоровлении, что используют для оценки течения туберкулёза.

Таблица 2-28. Заболевания и состояния, при которых возможен моноцитоз

Основные причины	Клинические формы
Инфекции	Подострый инфекционный эндокардит; период выздоровления после острых инфекций; вирусные (инфекционный мононуклеоз), грибковые, риккетсиозные и протозойные инфекции (малярия, лейшманиоз)
Гранулематозы	Туберкулёз, особенно активный; сифилис; бруцеллёз; саркоидоз; язвенный колит
Болезни крови	Острый монобластный и миеломонобластный лейкозы; хронические моноцитарный, миеломоноцитарный и миелолейкоз; лимфогранулематоз
Коллагенозы	СКВ, ревматоидный артрит, узелковый полиартериит

При инфекционном эндокардите, вялотекущем сепсисе возможен значительный моноцитоз, который нередко наблюдают в отсутствие лейкоцитоза. Относительный или абсолютный моноцитоз отмечают у 50% больных с системными васкулитами. Кратковременный моноцитоз может развиваться у больных с острыми инфекциями в период реконвалесценции.

Моноцитопения — уменьшение количества моноцитов менее $0,09 \times 10^9/\text{л}$. Снижение количества моноцитов в крови наблюдают при гипоплазии кроветворения.

Плазмоциты

Плазмоциты — клетки лимфоидной ткани, продуцирующие иммуноглобулины (Ig) и развивающиеся из В-лимфоцитов через более молодые стадии (плазмобласт и проплазмоцит). У здорового человека в периферической крови плазмоциты присутствуют очень редко. Они могут появляться при плазмцитоме, вирусных инфекциях (корь, краснуха, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, инфекционный гепатит), длительной персистенции Ag (сывороточная болезнь, сепсис, туберкулёз, актиномикоз, коллагенозы, аутоиммунные болезни), состояниях после облучения, новообразованиях.

Изменения морфологии эритроцитов

Морфология эритроцитов изменяется при многих гематологических заболеваниях и синдромах, что проявляется уменьшением размеров, изменением формы эритроцитов, интенсивности и характера их окрашивания, появлением патологических включений. О морфологии эритроцитов судят при исследовании окрашенных мазков крови с помощью иммерсионной системы микроскопа.

Изменения размера

Микроцитоз — преобладание в мазках крови эритроцитов с диаметром 5–6,5 мкм — наблюдают при наследственном сфероцитозе, железодефицитной анемии, талассемии. Все эти клетки имеют уменьшенный объём и меньшее количество Hb. В основе изменений размеров эритроцитов лежит нарушение синтеза Hb.

Макроцитоз — присутствие в мазках крови эритроцитов диаметром более 9 мкм — выявляют при макроцитарных анемиях, заболеваниях печени, дефиците витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, анемии беременных, у больных со злокачественными образованиями, при гипотиреозе, лейкозах.

Мегалоцитоз — появление в мазках крови эритроцитов диаметром 11–12 мкм, гиперхромных, без просветления в центре, овальной формы. Наличие мегалоцитов в мазках крови характерно для анемий, обусловленных дефицитом витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, анемии при глистных инвазиях.

Анизоцитоз — присутствие в мазках крови эритроцитов, различающихся по размеру: с преобладанием эритроцитов малого диаметра — микроанизоцитоз, с преобладанием эритроцитов большого диаметра — макроанизоцитоз. Анизоцитоз — ранний признак анемии, изолированно, без других морфологических изменений в эритроцитах развивается при лёгких формах анемии.

Изменения формы

Пойкилоцитоз — изменения различной степени выраженности формы эритроцитов, которая становится отличной от дисковидной. Это важнейший признак патологического изменения эритроцитов. В отличие от анизоцитоза, он развивается при сильно выраженных анемиях и является более неблагоприятным признаком.

Лишь немногие типы форм эритроцитов оказываются специфичными для конкретных патологий. К ним относятся микросфероциты, специфичные для наследственного микросфероцитоза (болезни Минковского–Шоффара); серповидные клетки, характерные для серповидноклеточной анемии. Другие изменения формы эритроцитов — мишеневидные клетки, акантоциты, стоматоциты, эллиптоциты, дакрициты и др., могут появляться при различных патологических состояниях.

Изменения окраски

Наиболее часто наблюдают бледную окраску эритроцитов с более широкой неокрашенной центральной частью — гипохромия, которая обусловлена низким насыщением эритроцита Hb. Гипохромия эритроцитов, как правило в сочетании с микроцитозом, — характерный признак железодефицитных анемий. Гипохромия возможна при отравлениях свинцом, талассемии и других наследственных повреждениях эритроцитов.

Усиленная окраска эритроцитов — гиперхромия — связана с повышенным насыщением эритроцитов Hb. Её наблюдают значительно реже, в сочетании с макроцитозом и мегалоцитозом. Эти изменения характерны для больных с дефицитом витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (при анемии Аддисона–Бирмера, дифиллоботриозе, злокачественных опухолях желудка, кишечника, алкоголизме).

Полихроматофилия (эритроциты сероватого цвета) обусловлена способностью незрелых эритроцитов (вследствие недостаточного насыщения Hb) окрашиваться кислыми и основными красителями. В норме выявляют единичные полихроматофильные эритроциты. Их количество повышается при усиленном эритропоэзе (постгеморрагические анемии, гемолитические анемии после криза).

Включения в эритроцитах

Включения в эритроцитах представлены элементами патологической регенерации костного мозга.

Кольца Кебота — остатки ядерной оболочки мегалобласта, имеют вид колечка, восьмерки, окрашиваются в красный цвет. Кольца Кебота обнаруживаются при дизэритропоэзе, в частности при мегалобластных анемиях (витамин B₁₂- и фолиеводефицитных), талассемии, остром эритромиелозе.

Тельца Жолли — мелкие фиолетово-красные включения, присутствующие по 2–3 в одном эритроците, представляют собой остатки ядра мегалобласта. В норме тельца Жолли обнаруживают только в крови новорождённых. Их постоянно находят в мазках крови после спленэктомии. Тельца Жолли можно обнаружить при отравлениях гемолитическими ядами, анемиях различного генеза.

Базофильная зернистость — агрегированная базофильная субстанция в виде синих гранул, лучше выявляется при окраске метиленовым синим. Появление базофильной зернистости в эритроцитах характерно для от-

равления свинцом (образована агрегатами рибосом и железосодержащих митохондрий), но также возможно при сидеробластной и мегалобластной анемиях, талассемии.

Тельца Гейнца–Эрлиха — единичные или множественные включения, образованные из денатурированного Hb, которые выявляют при окраске метиловым фиолетовым. Тельца Гейнца–Эрлиха — первый признак наступающего гемолиза, их обнаруживают при отравлениях гемолитическими ядами, анемиях, вызванных дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, глутатион редуктазы.

Ядросодержащие клетки эритроцитарного ряда

При различных патологических состояниях в периферической крови можно обнаружить базофильные, полихроматофильные и оксифильные нормобласты (нормоциты). Большое количество нормобластов характерно для гемолитических анемий. Они могут появляться в мазках крови при постгеморрагических анемиях, анемии Аддисона–Бирмера (в стадии ремиссии), острых лейкозах (иногда), метастазах новообразований в костный мозг, лейкомоидных реакциях при злокачественных новообразованиях, после спленэктомии, при тяжёлой сердечной недостаточности.

Изменения морфологии лейкоцитов

При тяжёлых инфекциях в гранулоцитах крови появляются токсогенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы и тельца Князькова–Деле, что имеет серьёзное прогностическое значение. Наличие одного или нескольких перечисленных выше изменений свидетельствует о развитии бактериемии и генерализации инфекции.

Токсогенная зернистость нейтрофилов — грубая тёмно-красная зернистость, появляющаяся в результате физико-химических изменений цитоплазмы под влиянием инфекционного агента. Считают, что токсогенная зернистость либо отражает нарушение процессов созревания нейтрофилов, в результате чего грубая зернистость сохраняется в зрелых клетках, либо является результатом поглощения токсических веществ. Эти изменения лейкоцитов возможны при гнойно-септических заболеваниях (нередко появляются раньше ядерного сдвига и является неблагоприятным прогностическим признаком), крупозной пневмонии (в период рассасывания воспалительного инфильтрата зернистость бывает особенно грубой), скарлатине, распаде опухолевых тканей после лучевой терапии.

Вакуолизацию цитоплазмы выявляют реже, чем токсогенная зернистость, однако она имеет не меньшее диагностическое значение. Эти изменения лейкоцитов можно выявить при сепсисе (особенно вызванном анаэробной инфекцией), абсцессах, острой дистрофии печени.

Тельца Князькова–Деле — крупные бело-голубые участки цитоплазмы различной формы, свободные от специфических гранул. Эти изменения лейкоцитов можно обнаружить при воспалительных заболеваниях, инфекциях (корь, скарлатина), сепсисе, ожогах.

Гиперсегментация ядер нейтрофилов — наличие более 5 сегментов в ядрах нейтрофилов. Эти изменения лейкоцитов могут отражать наследственную конституциональную особенность, а также дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Врождённая гиперсегментация не сопровождается какими-либо клиническими симптомами.

Аномалия лейкоцитов Пельгера — доминантно наследуемое нарушение созревания гранулоцитов, характеризующееся уменьшением сегментации ядер нейтрофилов. Наиболее часто зрелые нейтрофилы содержат двухсегментное или несегментированное ядро, редко — трёхсегментное. По своим физиологическим свойствам такие клетки не отличаются от нормальных, зрелых нейтрофилов.

Псевдопельгеровская аномалия — уменьшение сегментации ядер гранулоцитов — возможна при миелопролиферативных заболеваниях, агранулоцитозе, множественной миеломе, туберкулёзе. Она носит временный, преходящий характер. По выздоровлении больного псевдопельгеровские лейкоциты исчезают. В основе аномалии созревания ядер лежит нарушение метаболизма нуклеиновых кислот.

Клетки лейколиза (тени Боткина–Гумпрехта) — полуразрушенные ядра лимфоцитов с остатками ядрышек — обнаруживают при хроническом лимфолейкозе.

СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

СОЭ прямо пропорциональна массе эритроцитов, разнице в плотности эритроцитов и плазмы и обратно пропорциональна вязкости плазмы. Референтные величины СОЭ приведены в табл. 2-29 [Тиц Н., 1997].

Таблица 2-29. Референтные величины СОЭ

Возраст	СОЭ, мм/ч
Новорождённые	0–2
Дети до 6 мес	12–17
Женщины до 60 лет	До 12
Женщины после 60 лет	До 20
Мужчины до 60 лет)	До 8
Мужчины после 60 лет	До 15
При определении по Вестергрену	До 20

Образование «монетных столбиков» и агглютинация эритроцитов, увеличивая массу оседающих частиц, ускоряют оседание. Основной фактор, влияющий на образование «монетных столбиков» из эритроцитов, — белковый состав плазмы крови. Все белковые молекулы снижают дзета-потенциал эритроцитов (отрицательный заряд, способствующий взаимному отталкиванию эритроцитов и поддержанию их во взвешенном состоянии), но наибольшее влияние оказывают асимметричные молекулы — фибриноген, Ig, а также гаптоглобин. Поэтому особенно выраженное повышение СОЭ (60–80 мм/час) характерно для парапротеинемических гемобластозов (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрёма). Чувствительность СОЭ к выявлению белковой патологии плазмы выше при отсутствии анемии. На дзета-потенциал эритроцитов влияют и другие факторы: рН плазмы (ацидоз снижает СОЭ, алкалоз повышает), ионный заряд плазмы, липиды, вязкость крови, наличие антиэритроцитарных АТ. Количество, форма и размер эритроцитов также влияют на оседание. Эритропения ускоряет оседание, однако при выраженной серповидности, сфероцитозе, анизоцитозе

СОЭ может быть низкой, так как изменённая форма клеток препятствует образованию «монетных столбиков».

В последние годы активно используется международный метод определения СОЭ — метод Вестергрена. В этом методе используют капилляры длиной 200 мм, что повышает чувствительность метода.

Наряду с лейкоцитозом и соответствующими изменениями лейкоцитарной формулы, повышение СОЭ служит достоверным признаком наличия в организме инфекционных и воспалительных процессов. В остром периоде при прогрессировании инфекционного процесса происходит увеличение СОЭ, в период выздоровления СОЭ снижается, но несколько медленнее по сравнению со скоростью уменьшения лейкоцитарной реакции. При аутоиммунных заболеваниях измерение СОЭ позволяет определить стадию заболевания (обострение или ремиссия), оценить его активность и эффективность лечения. Нормальная СОЭ исключает наличие воспалительного процесса.

Таблица 2-30. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением СОЭ

Повышение СОЭ	Снижение СОЭ
Беременность, послеродовой период, менструации	Эритремии и реактивные эритроцитозы
Воспалительные заболевания различной этиологии	Выраженные явления недостаточности кровообращения
Парапротеинемии	Эпилепсия
Опухолевые заболевания (карцинома, саркома, острый лейкоз, лимфогра- нулематоз, лимфома)	Серповидноклеточная анемия
Болезни соединительной ткани	Гемоглобинопатия С
Гломерулонефрит, амилоидоз почек, протекающие с нефротическим синдромом, уремия	Гиперпротеинемии
Тяжёлые инфекции	Гипофибриногенемия
ИМ	Вирусный гепатит и механические жел- тухи (предположительно в связи с накоплением в крови жёлчных кислот)
Гипопротеинемии	Приём кальция хлорида, салицилатов и др.
Анемии	
Гипер- и гипотиреоз	
Внутренние кровотечения	
Гиперфибриногенемия	
Гиперхолестеринемия	
Геморрагический васкулит	
Ревматоидный артрит	
Побочные действия ЛС (морфина, декстран, метилдофа, витамин А)	

Вместе с тем увеличение СОЭ не является специфическим показателем для какого-либо определённого заболевания. Тем не менее нередко при патологии её изменения имеют диагностическое и прогностическое значение и могут служить показателем эффективности проводимой терапии. Определение СОЭ не следует использовать в качестве метода скрининга у асимптомных пациентов. Ряд заболеваний и патологических состояний, вызывающих патологические сдвиги СОЭ, отражены в табл. 2-30.

Ретикулоциты

Референтные величины содержания ретикулоцитов составляют 0,2–1% всех циркулирующих в крови эритроцитов; с кровью циркулируют $30\text{--}70 \times 10^9/\text{л}$ ретикулоцитов.

Ретикулоциты — молодые формы эритроцитов, содержащие зернистую субстанцию, выявляемую с помощью специальной суправитальной окраски. Время созревания ретикулоцитов составляет 4–5 дня, из них в течение 3 дней они созревают в периферической крови, после чего становятся зрелыми эритроцитами.

Количество ретикулоцитов в крови отражает регенеративные свойства костного мозга. Увеличение содержания ретикулоцитов наблюдают при усиленной регенерации кроветворения, снижение — при угнетении регенераторной функции красного костного мозга.

Повышение количества ретикулоцитов возможно после кровопотери, при гемолитических анемиях, особенно в период криза (до 20–30% и более), а также на фоне лечения цианкобаламином витамин B_{12} -дефицитной анемии (ретикулоцитарный криз — увеличение количества ретикулоцитов на 5–9-й день лечения). Ретикулоцитарный криз также отмечают на 3–5-й день лечения железодефицитной анемии парентеральными препаратами железа. Основные причины, приводящие к изменению содержания ретикулоцитов, отражены в табл. 2-31.

Современные гематологические анализаторы в состоянии определять 10 фракций ретикулоцитов в крови. Фракция незрелых ретикулоцитов представляет собой отношение фракций с 3-й по 10-ю ко всему количеству ретикулоцитов и составляет в норме 0,155–0,338 (при использовании анализаторов фирмы Beckman Coulter). При лечении анемии эритропоэтином об эффективности терапии свидетельствует увеличение фракции незрелых ретикулоцитов, которое можно выявить на 7-й день от начала терапии.

Таблица 2-31. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества ретикулоцитов

Увеличение количества ретикулоцитов	Уменьшение количества ретикулоцитов
Гемолитические синдромы	Апластические анемии
Острый недостаток кислорода	Гипопластические анемии
На 3–5-й день после кровопотери (ретикулоцитарный криз)	Нелеченные витамин B_{12} -дефицитные анемии
Витамин B_{12} -дефицитные анемии на 5–9-й день после начала лечения (ретикулоцитарный криз)	Метастазы новообразований в кости
На 3–5-й день лечения препаратами железа железодефицитной анемии	

ВРЕМЯ СвёрТЫВАНИЯ КРОВИ (ПО СУХАРЕВУ)

Начало свёртывания крови у здорового человека — от 30 с до 2 мин, конец — от 3 до 5 мин. Кровь берут из пальца в чистый и сухой капилляр от аппарата Панченкова. Первую каплю крови удаляют тампоном, затем в капилляр набирают столбик крови высотой 25–30 мм и переводят её в середину капиллярной трубки. Включают секундомер и через каждые 30 с наклоняют капилляр под углом 30–45°. Кровь свободно перемещается внутри капилляра. С началом свёртывания её движение замедляется. В момент полного свёртывания кровь перестаёт двигаться.

Время свёртывания крови — ориентировочный показатель многоступенчатого энзиматического процесса, в результате которого растворимый фибриноген переходит в нерастворимый фибрин. Данный показатель характеризует процесс свёртывания в целом и не даёт возможности выявить механизмы, ведущие к его нарушению. Вместе с тем время свёртывания крови может укорачиваться только в результате ускорения образования кровяной протромбиназы (I фаза свёртывания — усиление контактной активации, снижение уровня антикоагулянтов). Поэтому укорочение времени свёртывания крови всегда свидетельствует о повышенном образовании протромбиназы в организме больного. В связи с тем, что кровяная протромбиназа для усиления процессов свёртывания легко заменяется тканевой, образование которой завершается в 2–4 раза быстрее (за 1–2 мин), укорочение времени свёртывания крови часто обусловлено появлением в кровеносном русле тканевого тромбoplastина вследствие механических повреждений тканей, ожогов, обширных операций, переливания несовместимой крови, сепсиса, васкулита и др. Укорочение времени свёртывания свидетельствует о необходимости профилактики гиперкоагуляции, которая нередко угрожает тромбозом и тромбоэмболией.

Свёртывание крови существенно замедляется вследствие врождённого или приобретённого дефицита факторов протромбинообразования (прежде всего VIII, IX и XI), при повышении в крови концентрации антикоагулянтов, а также продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Патологические изменения времени свёртывания крови по Сухареву отражены в табл. 2–32.

Таблица 2-32. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением времени свёртывания крови

Увеличение времени всёртывания	Уменьшение времени всёртывания
Значительный дефицит плазменных факторов (IX, VIII, XII, I, факторов, входящих в протромбиновый комплекс)	Гиперкоагуляция после массивных кровотечений, в послеоперационный и послеродовый периоды
Наследственные коагулопатии	I стадия (гиперкоагуляционная) ДВС-синдрома
Нарушения образования фибриногена	Побочное действие пероральных контрацептивов
Заболевания печени	
Лечение гепарином	
Циркулирующие антикоагулянты	

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КРОВОТЕЧЕНИЯ (ПО ДУКЕ)

Референтные величины длительности кровотечения по Дукке составляют 2–3 мин. Время кровотечения характеризует эластичность кровеносных сосудов и их способность к сокращению при травме, а также состояние тромбоцитарной системы (способность к адгезии и агрегации). Практическое значение имеет удлинение времени кровотечения. Оно отражает нарушение первичного гемостаза вследствие тромбоцитопений, тромбоцитопатий, нарушения сосудистой стенки или сочетания этих факторов. В табл. 2-33 приведены причины патологических изменений длительности кровотечения по Дукке.

Таблица 2-33. Заболевания и состояния, при которых может изменяться время кровотечения

Увеличение времени свёртывания	Укорочение времени свёртывания
Тромбопеническая пурпура Атромбопеническая пурпура Скорбут Отравление фосфором Геморрагический диатез Лейкозы Спленомегалический цирроз печени Длительный приём некоторых ЛС (ацетилсалициловая кислота) Кровотечения с гипофибриногенемией Пороки сосудов с недоразвитием сокращения прекапилляров (микроангиопатии) ДВС-синдром	Чаще следствие технической ошибки при проведении теста или свидетельствует о повышенной спастической способности капилляров

Плазмодии малярии в крови

Плазмодии в мазке крови у здоровых людей отсутствуют. Малярийные плазмодии поочередно паразитируют в 2 хозяевах: в организме самки комара рода *Anopheles*, где происходит половое размножение, спорогония, и в организме человека, где имеет место бесполое размножение, шизогония. Начальная фаза шизогонии происходит в гепатоцитах (экстраэритроцитарная шизогония), последующая — в эритроцитах (эритроцитарная шизогония). Развиваясь в эритроцитах, плазмодии питаются Hb и разрушают поражённые эритроциты. Все патологические проявления малярии [приступы лихорадки, анемия, спленомегалия, поражение центральной нервной системы (ЦНС) при тропической форме малярии] связаны с эритроцитарной шизогонией.

Паразитологическая диагностика малярии основана на обнаружении бесполой и половых форм возбудителя при микроскопическом исследовании крови, что возможно только в период его развития в эритроците. Для обнаружения плазмодиев и определения их вида используют препараты крови, приготовленные методом «тонкого мазка» и «толстой капли», окрашенные по Романовскому–Гимза. Оба метода, имеющие свои преимущества и недостатки, являются взаимодополняющими. Обнаружение в мазке крови

или толстой капле любых стадий плазмодиев (даже 1 паразита), развивающихся в эритроцитах (трофозоитов — молодых и взрослых, шизонтов — незрелых и зрелых, а также половых форм гаметоцитов — мужских и женских) — единственное бесспорное доказательство наличия малярии. Следует иметь в виду, что объём исследуемой крови в толстой капле в 20–40 раз больше, чем в тонком мазке, поэтому положительный ответ можно дать даже после исследования мазка, а отрицательный — только после исследования толстой капли с иммерсионным объективом в течение минимум 5 мин, с просмотром не менее 100 полей зрения (стандарт ВОЗ) [Лысенко А.Я., Красильников А.А., 1999]. Чувствительность метода «толстой капли» такова, что при просмотре 100–150 полей зрения можно обнаружить приблизительно 8 паразитов в 1 мкл крови. Необходимо осторожно относиться к обнаружению единственного образования, похожего на кольцевидного трофозои́та в толстой капле, так как внешний вид этой стадии паразита может быть симулирован различными артефактами. Если при подозрении на малярию при однократном исследовании плазмодиев в крови обнаружить не удаётся, иногда оказывается необходимым проведение многократных исследований (при тропической малярии мазки крови следует брать каждые 6 ч на протяжении всего приступа). Различают 4 вида плазмодиев.

- *P. falciparum* — возбудитель тропической лихорадки, наиболее опасной формы малярии, при которой необходимо срочное лечение. У *P. falciparum* эритроцитарная шизогония начинается в периферическом русле крови, а заканчивается в центральном, вследствие задержки поражённых эритроцитов в капиллярах внутренних органов. В результате этого в начале инфекции в препаратах крови присутствуют только молодые трофозоиты («кольца»). Гаметоциты после созревания в капиллярах внутренних органов обнаруживаются в периферической крови на 10–12-е сутки заболевания. Выявление в периферической крови взрослых трофозоитов или шизонтов любого возраста свидетельствует о начале злокачественного течения тропической малярии и близком летальном исходе, если не будут проведены неотложные мероприятия. При других видах малярии эритроцитарная шизогония целиком протекает в периферическом кровяном русле. Гаметоциты *P. falciparum* в отличие от других видов плазмодиев имеют не круглую, а продолговатую форму и отличаются длительным периодом жизни. Они отмирают в течение 2–6 нед (другие виды — в течение 1–3 сут), поэтому обнаружение гаметоцитов *P. falciparum* в течение многих дней после излечения больного (прекращения эритроцитарной шизогонии) благодаря действию шизонтицидных препаратов — обычное явление, которое не считают показателем неэффективности терапии.
- *P. vivax* — возбудитель трёхдневной малярии.
- *P. malariae* — возбудитель четырёхдневной малярии
- *P. ovale* — возбудитель малярии овале (типа трёхдневной).

Цикл эритроцитарной шизогонии повторяется у *P. falciparum*, *P. vivax* и *P. ovale* каждые 48 ч, у *P. malariae* — 72 ч. Малярийные приступы развиваются на той фазе цикла эритроцитарной шизогонии, когда основная масса поражённых эритроцитов разрушается и вышедшие из них дочерние особи плазмодиев (мерозоиты) инвазируют интактные эритроциты.

Для установления видовой принадлежности малярийных паразитов имеет значение следующее: наличие полиморфизма возрастных стадий или одной ведущей, их сочетание с гаметоцитами; морфология разных возрастных стадий, их размеры по отношению к поражённому эритроциту; характер, размер ядра и цитоплазмы; интенсивность пигмента, его форма, размеры зёрен/гранул; количество мерозоитов в зрелых шизонтах, их размеры и расположение по отношению к скоплению пигмента; склонность паразита к поражению эритроцитов определённого возраста (тропизм); склонность к множественному поражению отдельных эритроцитов несколькими особями паразитов и его интенсивность; размеры поражённых эритроцитов по отношению к непоражённым, форма поражённых эритроцитов, наличие азурофильной зернистости в поражённых эритроцитах; форма гаметоцитов.

При острых приступах малярии прослеживается определённая закономерность изменений крови. Во время озноба появляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. В период лихорадки количество лейкоцитов несколько уменьшается. При появлении пота и при апиреksии нарастает моноцитоз. В дальнейшем после 2–4 приступов появляется анемия, которая особенно рано и быстро развивается при тропической лихорадке. Анемия носит в основном гемолитический характер и сопровождается повышением содержания ретикулоцитов. В мазках крови обнаруживают пойкилоцитоз, анизоцитоз, полихроматофилию эритроцитов. При присоединении угнетения костного мозга количество ретикулоцитов уменьшается. Иногда отмечается картина пернициозоподобной анемии. СОЭ при малярии значительно повышается.

В межприступный (безлихорадочный) период в крови при всех формах малярии кроме тропической преобладают взрослые трофозоиты. В этот период болезни те или иные стадии плазмодиев присутствуют в крови постоянно, вплоть до полного прекращения эритроцитарной шизогонии. В связи с этим нет необходимости брать кровь на исследование только на высоте малярийного приступа, а можно исследовать её в любое время. Отсутствие плазмодиев малярии в мазках крови и толстой капле большого малярией отражает лишь тщательность проведённого исследования и профессиональную компетентность специалиста лаборатории.

При оценке интенсивности паразитемии учитывают суммарно бесполое и половые формы, за исключением *P. falciparum*. Интенсивность паразитемии оценивают по «толстой капле» в расчёте на 1 мкл крови. Подсчитывается количество паразитов по отношению к определённому количеству лейкоцитов. При обнаружении 10 и более паразитов на 200 лейкоцитов подсчёт заканчивается. При обнаружении 9 и менее паразитов на 200 лейкоцитов подсчёт продолжают для определения количества паразитов на 500 лейкоцитов. При обнаружении единичных паразитов в «толстой капле» крови подсчитывают их количество на 1000 лейкоцитов. Определение количества паразитов в 1 мкл крови проводится по следующей формуле: $X = A \times (B/C)$, где: X — количество паразитов в 1 мкл крови; A — подсчитанное количество паразитов; B — количество лейкоцитов в 1 мкл крови; C — подсчитанное количество лейкоцитов.

В тех случаях, когда нет возможности определить количество лейкоцитов у данного больного, их число в 1 мкл по рекомендации ВОЗ условно принимают равным 8000.

Контроль за эффективностью лечения проводят путём исследования толстой капли крови с подсчётом паразитов в 1 мкл крови. Исследование необходимо выполнять ежедневно с 1-го по 7-й день от начала химиотерапии. При исчезновении паразитов в течение этого периода дальнейшее исследование крови проводят на 14-, 21- и 28-й день от начала лечения. При выявлении резистентности (оценивают по уровню паразитемии) и соответственно неэффективности лечения противомаларийный препарат заменяют на специфический препарат другой группы и исследование крови проводят по той же схеме [рекомендации ВОЗ, 1994].

За больными, перенёвшими тропическую малярию, устанавливают диспансерное наблюдение в течение 1–2 мес, при этом с интервалом 1–2 нед проводят паразитологическое исследование крови. Диспансеризацию больных, перенесших малярию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, следует проводить в течение 2 лет. При любом повышении температуры тела у этих лиц необходимо лабораторное исследование крови с целью обнаружения малярийных плазмодиев.

Эритроцитометрия

Эритроцитометрия — измерение диаметра эритроцитов. В процентном отношении диаметры эритроцитов у здоровых людей распределяются следующим образом: 5 мкм — 0,4% всех эритроцитов; 6 мкм — 4%; 7 мкм — 39%; 8 мкм — 54%; 9 мкм — 2,5%. Графическое изображение соотношения содержания в крови эритроцитов с различными диаметрами называют эритроцитометрической кривой Прайс–Джонса, где по оси абсцисс откладывают величину диаметра эритроцитов (в мкм), а по оси ординат — процентное содержание эритроцитов соответствующей величины. У здоровых людей эритроцитометрическая кривая имеет правильную, с довольно узким основанием, почти симметричную форму (рис. 2-2).

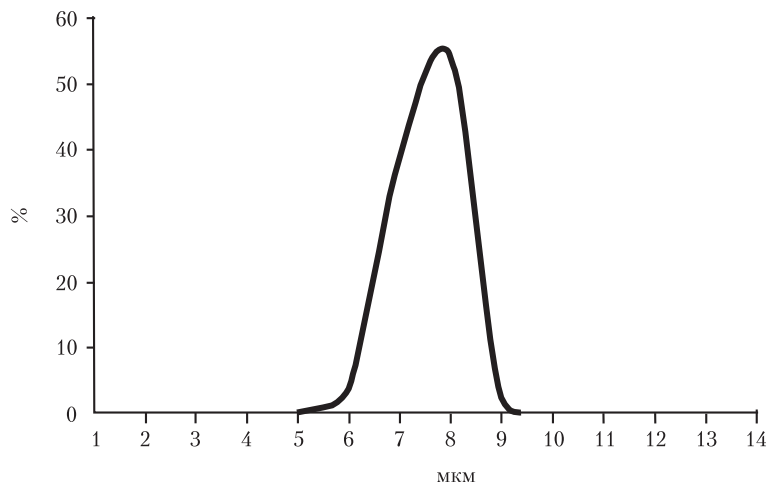


Рис. 2-2. Эритроцитометрическая кривая Прайс–Джонса у здоровых людей

Результаты эритроцитометрии имеют важное значение для уточнения характера анемии. При железодефицитной анемии, как правило, выявляют микроцитоз эритроцитов и соответственно, сдвиг эритроцитометрической кривой влево. Увеличение количества микроцитов также наблюдают при наследственном микросфероцитозе, талассемии, свинцовом отравлении. При наличии микроцитоза и сфероцитоза эритроцитометрическая кривая растянута и неправильна, сдвинута влево, в сторону меньших диаметров.

Увеличение количества макроцитов — признак макроцитарной анемии (например, при витамин В₁₂-дефицитных и фолиеводефицитных состояниях): их содержание может достигать 50% и более, при этом в небольшом количестве (1–3%) выявляют и мегалоциты (эритроциты с диаметром 12 мкм и более). При этих формах анемии эритроцитометрическая кривая имеет неправильную пологую форму с широким основанием и сдвинута вправо, то есть в сторону больших диаметров. Макроцитоз эритроцитов может оказаться независимым от анемии при алкоголизме, диффузных поражениях печени.

Гистограмма распределения эритроцитов по объёму, получаемая с помощью современных гематологических анализаторов, по сравнению с такой же по диаметру (кривая Прайс–Джонса), имеет ряд особенностей [Титов В.Н., Наумова И.Н., 1995]. Коэффициент вариации в 3 раза выше при определении объёма, чем при определении диаметра. Кривая распределения диаметров эритроцитов симметрична, в то время как кривая распределения клеток по объёму имеет сдвиг вправо, пропорционально коэффициенту вариации. Кривая распределения диаметров является полимодальной (имеет несколько пиков), а гистограмма распределения эритроцитов по объёму может оказаться унимодальной (одновариантной), что является недостатком автоматизированного метода.

Пунктат красного костного мозга

Миелограмма

Миелограмма — процентное соотношение клеточных элементов в мазках, приготовленных из пунктатов красного костного мозга. Костный мозг содержит две группы клеток: клетки ретикулярной стромы (фибробласты, остеобласты, жировые и эндотелиальные клетки), составляющие абсолютное меньшинство по численности, и клетки кроветворной ткани (паренхимы). Референтные показатели миелограммы приведены в табл. 2–34.

В настоящее время биопсия красного костного мозга — обязательный метод диагностики в гематологии, так как позволяет оценивать тканевые взаимоотношения в костном мозге.

Исследование красного костного мозга проводят для подтверждения или установления диагноза различных форм гемобластозов и анемий. Миелограмму необходимо оценивать, сопоставляя её с картиной периферической крови. Диагностическое значение имеет исследование костного мозга при поражении его лимфогранулематозом, туберкулёзом, болезнью Гоше, Нимана–Пика, метастазами опухолей, висцеральным лейшманиозом. Это исследование широко используется в динамике для оценки эффективности проводимой терапии.

Таблица 2-34. Референтные показатели миелограммы

Элементы красного костного мозга	Количество, %
Бласты	0,1–1,1
Миелобласты	0,2–1,7
Нейтрофилы	
Промиелоциты	1–4,1
Миелоциты	7–12,2
Метамиелоциты	8–15
Палочкоядерные	12,8–23,7
Сегментоядерные	13,1–24,1
Все нейтрофильные элементы	52,7–68,9
Индекс созревания нейтрофилов	0,5–0,9
Эозинофилы (всех генераций)	0,5–5,8
Базофилы	0,–0,5
Лимфоциты	4,3–13,7
Моноциты	0,7–3,1
Плазматические клетки	0,1–1,8
Эритробласты	0,2–1,1
Пронормоциты	0,1–1,2
Нормоциты:	
базофильные	1,4–4,6
полихроматофильные	8,9–16,9
оксифильные	0,8–5,6
Все эритроидные элементы	14,5–26,5
Ретикулярные клетки	0,1–1,6
Индекс созревания эритрокариоцитов	0,7–0,9
Лейкоэритробластическое отношение	2,1–4,5
Количество миелокариоцитов	41,6–195,0×10 ⁹ /л
Количество мегакариоцитов	0,05–0,15×10 ⁹ /л или 0,2–0,4%

Для исследования красного костного мозга производят пункцию грудины или подвздошной кости, из пунктата готовят мазки для цитологического анализа. При аспирации костного мозга всегда происходит попадание крови, тем больше, чем больше получено аспирата. Пунктат обычно оказывается разведённым периферической кровью не более чем в 2,5 раз. Признаки большей степени разведения костного мозга периферической кровью следующие.

- Бедность пунктата клеточными элементами.
- Отсутствие мегакариоцитов.
- Резкое увеличение лейко-/эритробластического соотношения (при соотношении 20:1 и выше исследование пунктата не проводят).
- Снижение индекса созревания нейтрофилов до 0,4–0,2.
- Приближение относительного содержания сегментоядерных нейтрофилов и/или лимфоцитов к таковому в периферической крови.

При исследовании красного костного мозга подсчитывают процентное содержание костномозговых элементов, а также определяют абсолютное содержание миелокариоцитов и мегакариоцитов.

- **Миелокариоциты.** Уменьшение содержания миелокариоцитов наблюдается при гипопластических процессах различной этиологии, воздействии на организм человека ионизирующего излучения, некоторых химических веществ и ЛС и др. Особенно резко количество ядерных элементов снижается при апластических процессах. При развитии миелофиброза, миелосклероза костномозговой пунктат скуден и количество ядерных элементов в нём также снижено. При наличии между костномозговыми элементами синцитиальной связи (в частности, при миеломной болезни) костномозговой пунктат получают с трудом, поэтому содержание ядерных элементов в пунктате может не соответствовать истинному количеству миелокариоцитов в костном мозге. Высокое содержание миелокариоцитов наблюдают при лейкозах, витамин B_{12} -дефицитных анемиях, гемолитических и постгеморрагических анемиях, то есть при заболеваниях, сопровождающихся гиперплазией костного мозга.
- **Мегакариоциты и мегакариобласты** выявляют в небольших количествах, они располагаются по периферии препарата, определение их процентного отношения в миелограмме не отражает истинного положения, поэтому их не подсчитывают. Обычно проводят лишь ориентировочную, субъективную оценку относительного сдвига в направлении более молодых или зрелых форм. Увеличение количества мегакариоцитов и мегакариобластов могут вызывать миелопролиферативные процессы и метастазы злокачественных новообразований в костный мозг (особенно при раке желудка). Содержание мегакариоцитов возрастает также при идиопатической аутоиммунной тромбоцитопении, лучевой болезни в период восстановления, хроническом миелолейкозе. Уменьшение количества мегакариоцитов и мегакариобластов (тромбоцитопении) могут вызывать гипопластические и апластические процессы, в частности, при лучевой болезни, иммунные и аутоиммунные процессы, метастазы злокачественных новообразований (редко). Содержание мегакариоцитов снижается также при острых лейкозах, B_{12} -дефицитных анемиях, миеломной болезни, СКВ.
- **Бластные клетки:** увеличение их количества с появлением полиморфных уродливых форм на фоне клеточного или гиперклеточного красного костного мозга характерно для острых и хронических лейкозов.
- **Мегабласты и мегалоциты** разных генераций, крупные нейтрофильные миелоциты, метамиелоциты, гиперсегментированные нейтрофилы характерны для витамин B_{12} -дефицитной и фолиеводефицитной анемий.
- **Миелоидные элементы:** увеличение количества их зрелых и незрелых форм (реактивный костный мозг) вызывают интоксикации, острое воспаление, гнойные инфекции, шок, острая кровопотеря, туберкулёз, злокачественные новообразования. Промиелоцитарно-миелоцитарный костный мозг с уменьшением количества зрелых гранулоцитов на фоне клеточной или гиперклеточной реакции может вызвать миелотоксические и иммунные процессы. Резкое уменьшение содержания гранулоцитов на фоне снижения миелокариоцитов характерно для агранулоцитоза.

- **Эозинофилия** костного мозга возможна при аллергии, глистных инвазиях, злокачественных новообразованиях, острых и хронических миелоидных лейкозах, инфекционных заболеваниях.
- **Моноцитoidные клетки:** увеличение их количества выявляют при острых и хронических моноцитарных лейкозах, инфекционном мононуклеозе, хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях.
- **Атипичные мононуклеары:** увеличение их количества на фоне уменьшения зрелых миелокариоцитов могут вызывать вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, аденовирус, грипп, вирусный гепатит, краснуха, корь и др.).
- **Лимфоидные элементы:** увеличение их количества, появление голоядерных форм (тени Гумпрехта) при повышении клеточности красного костного мозга могут вызывать лимфопролиферативные заболевания (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрёма, лимфосаркомы).
- **Плазматические клетки:** увеличение их количества с появлением полиморфизма, двуйдерных клеток, изменение окраски цитоплазмы могут вызывать плазмцитомы (плазмобластомы, а также реактивные состояния).
- **Эритрокариоциты:** увеличение их количества без нарушения созревания наблюдают при эритремии. Увеличение содержания эритрокариоцитов и уменьшение лейкоэритросоотношения могут вызывать постгеморрагические анемии и большинство гемолитических анемий. Уменьшение содержания эритрокариоцитов при снижении общего количества миелокариоцитов и небольшого (относительного) увеличения бластных клеток, лимфоцитов, плазмцитов вызывают гипопластические процессы.
- **Раковые клетки** и их комплексы выявляют при метастазах злокачественных опухолей.

Для оценки миелограммы важно не столько определение количества костномозговых элементов и их процентного содержания, сколько их взаимное соотношение. Судить о составе миелограммы следует по специально рассчитанным костномозговым индексам, характеризующим эти соотношения.

- **Индекс созревания эритрокариоцитов** характеризует состояние эритроидного ростка, представляет собой отношение процентного содержания нормобластов, содержащих Hb (то есть полихроматофильных и оксифильных), к общему процентному содержанию всех нормобластов. Уменьшение этого индекса отражает задержку гемоглобинизации, что наблюдают при железодефицитных и иногда при гипопластических анемиях.
- **Индекс созревания нейтрофилов** характеризует состояние гранулоцитарного ростка. Он равен отношению процентного содержания молодых элементов зернистого ряда (промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов) к процентному содержанию зрелых гранулоцитов (палочкоядерных и сегментоядерных). Увеличение этого индекса при богатом клетками красном костном мозге свидетельствует о задержке созревания нейтрофилов, при бедном клетками костном мозге — о повышенном выходе зрелых клеток из костного мозга и истощении гранулоцитарно-

го резерва [Соболева Т.Н. и др., 1994]. Увеличение индекса созревания нейтрофилов наблюдают при миелолейкозах, лейкомоидных реакциях миелоидного типа, некоторых формах агранулоцитоза; его уменьшение — при задержке созревания на стадии зрелых гранулоцитов или задержке их вымывания (при гиперспленизме, некоторых инфекционных и гнойных процессах).

- **Лейкоэритробластическое соотношение** представляет собой отношение суммы процентного содержания всех элементов гранулоцитарного роста к сумме процентного содержания всех элементов эритроидного роста костного мозга. В норме это соотношение составляет 2:1–4:1, то есть в нормальном костном мозге количество белых клеток в 2–4 раза превышает количество красных. Увеличение индекса при высокой клеточности красного костного мозга (более $150 \times 10^9/\text{л}$) свидетельствует о гиперплазии лейкоцитарного роста (хронический лейкоз); при низкой клеточности (менее $80 \times 10^9/\text{л}$) — о редукции красного роста (апластическая анемия) или большой примеси периферической крови. Уменьшение индекса при высокой клеточности красного костного мозга свидетельствует о гиперплазии красного роста (гемолитическая анемия), при низкой клеточности — о преимущественной редукции гранулоцитарного роста (агранулоцитоз). Лейкоэритробластическое соотношение уменьшается при гемолитических, железодефицитных, постгеморрагических, B_{12} -дефицитных анемиях, увеличивается при лейкозах и, иногда, при угнетении эритроидного роста у больных с гипопластической анемией.

Алгоритмы комплексной диагностики различных видов анемий представлены на рис. 2-3–2-5.

Изменения красного костного мозга при некоторых заболеваниях

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Апластическая анемия — заболевание, характеризующееся глубоким угнетением костномозгового кроветворения, ослаблением пролиферации и задержкой созревания костномозговых элементов с развитием панцитопении. Выделяют формы с поражением всех трёх ростков кроветворения (апластическая анемия) и с преимущественным нарушением эритропоэза при относительно сохранённом лейко- и тромбоцитопоэзе (парциальная форма, красноклеточная аплазия).

Обычно заболевание развивается постепенно. Картина периферической крови характеризуется панцитопенией: анемией, чаще нормохромной, реже (20–22%) — гиперхромной; тромбоцитопенией; лейкопенией за счёт снижения количества гранулоцитов с относительным лимфоцитозом [Романова А.Ф. и др., 1997]. У части больных в начале болезни иногда увеличивается MCV (более 100 фл), что может вызвать предположение о наличии витамина B_{12} - и фолиеводефицитной анемии. Этот вопрос может быть решён по результатам исследования красного костного мозга. Характерные признаки тяжёлой апластической анемии включают: количество лейкоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоцитов ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ (менее 0,1%); выживаемость у таких больных составляет 3–6%,

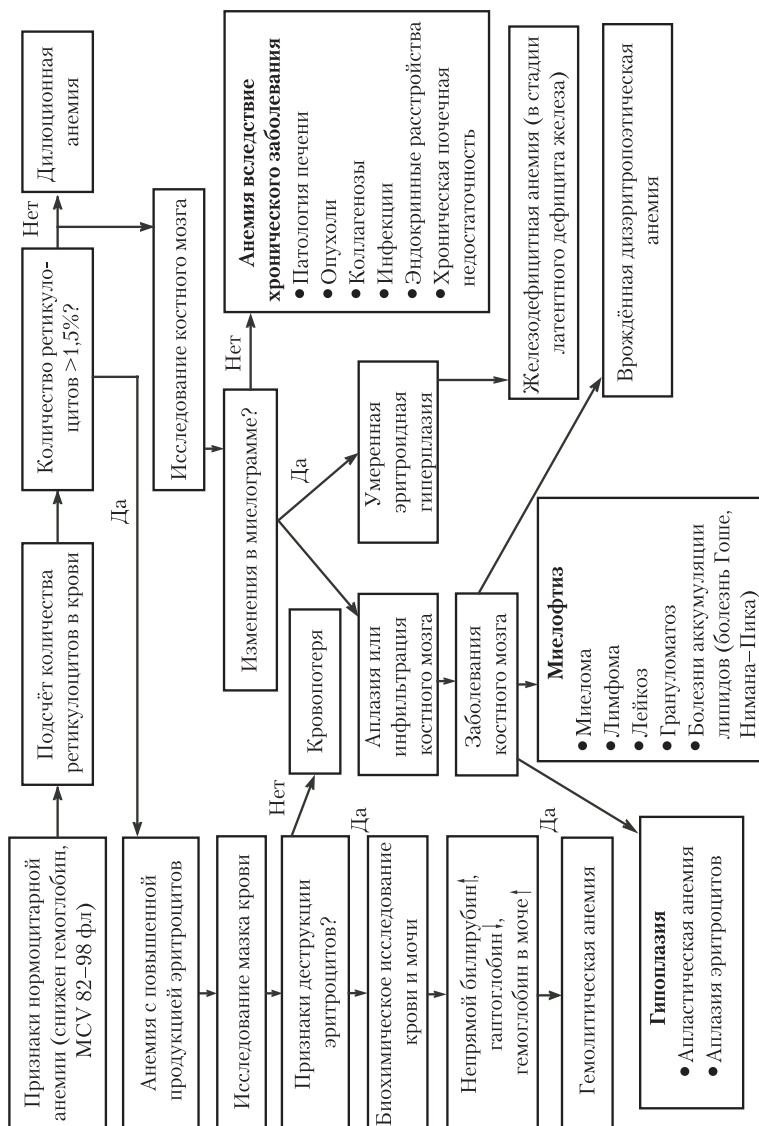


Рис. 2-3. Алгоритм лабораторной диагностики нормоцитарной анемии

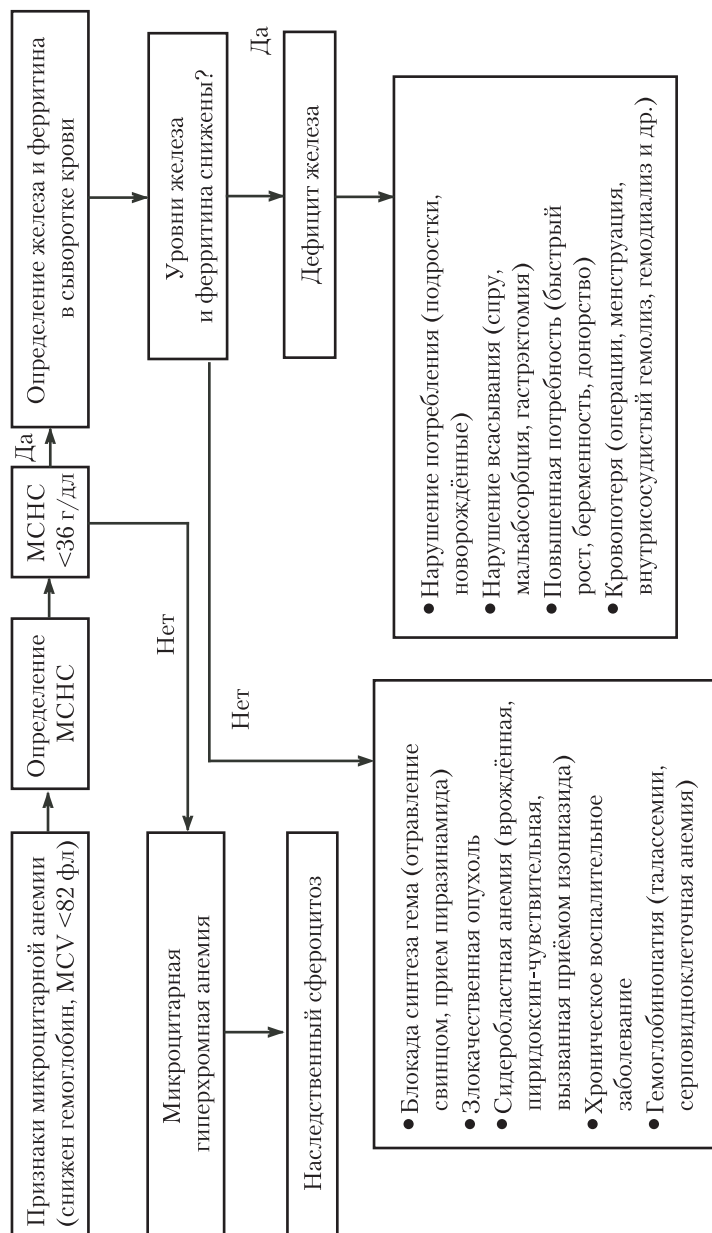


Рис. 2-4. Алгоритм лабораторной диагностики микроцитарной анемии

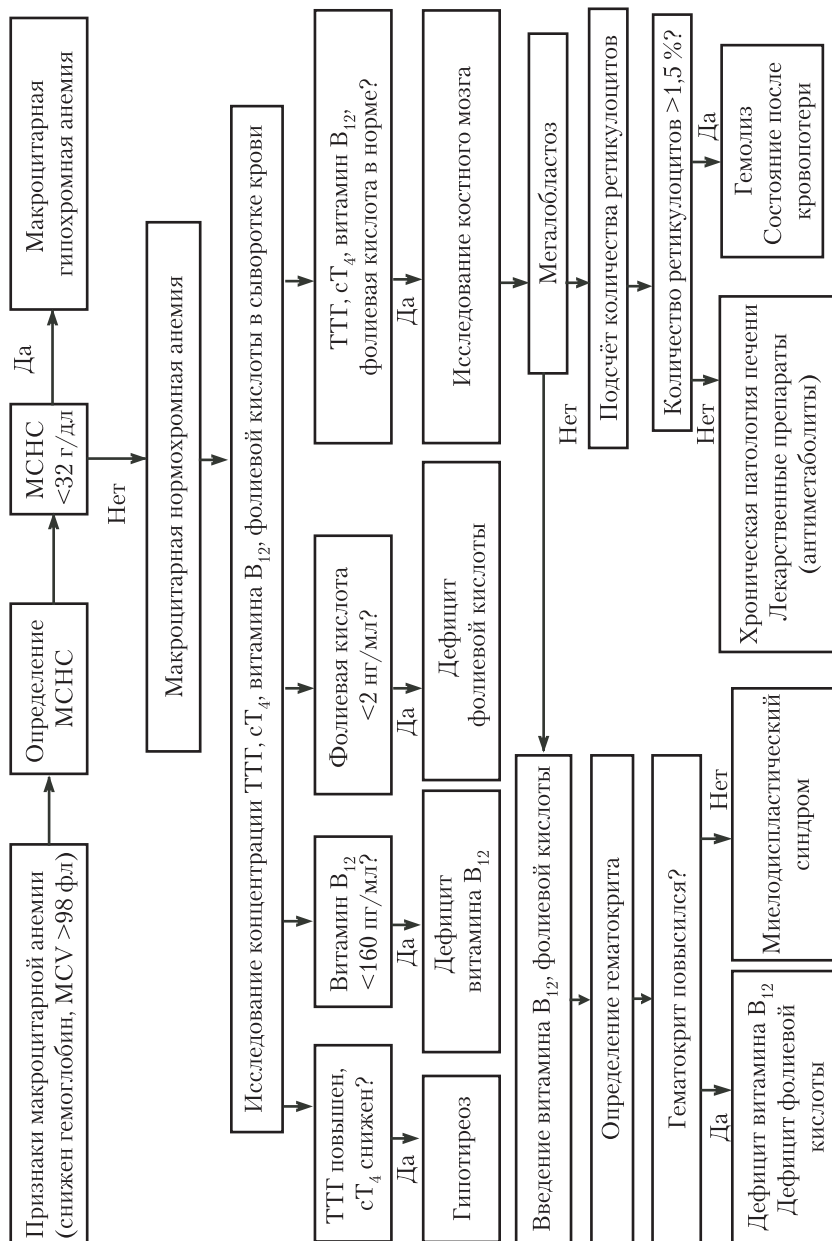


Рис. 2-5. Алгоритм лабораторной диагностики микроцитарной анемии

при менее тяжёлой форме она значительно выше [Вуд М.Э., Банн П.А., 1997]. Очень важно выявить больных с очень тяжёлой формой апластической анемии, потому что им необходимо как можно скорее начинать лечение агрессивными методами.

В пунктате красного костного мозга при апластической анемии выявляют уменьшение количества миелокариоцитов (эритроцитарного и гранулоцитарного рядов), вплоть до полного их исчезновения, с задержкой созревания этих клеток. Отмечают редукцию мегакариоцитопоеза. Наиболее выражено поражение эритроидного ростка. В тяжёлых случаях наблюдают значительное уменьшение содержания ядерных элементов с угнетением эритропоеза, гранулоцитопоеза и мегакариоцитопоеза, вплоть до полного опустошения красного костного мозга. Для получения пунктата костного мозга у больных апластической анемией в отдельных случаях необходимо использовать три точки, так как даже при выраженной форме заболевания у больного могут быть «горячие карманы» кроветворения.

ИММУННЫЙ АГРАНУЛОЦИТОЗ

Иммунный агранулоцитоз — заболевание или синдром, при котором возникает преждевременное разрушение клеток гранулоцитарного ряда, вызванное АТ. В периферической крови при иммунном агранулоцитозе снижено количество лейкоцитов до $1-2 \times 10^9/\text{л}$ с полным отсутствием гранулоцитов в лейкоцитарной формуле или с резким снижением их количества и явлениями повреждения (пикноз, распад ядер, токсогенная зернистость, вакуолизация). Базофилы отсутствуют, иногда выявляют эозинофилию. Количество эритроцитов, тромбоцитов, содержание Hb не изменены, за исключением случаев присоединения иммунной гемолитической анемии или тромбоцитопении. В пунктате красного костного мозга при лёгких формах агранулоцитоза на фоне сохранившегося гранулоцитопоеза содержание зрелых гранулоцитов снижено. Эритропоез и мегакариоцитопоез без изменений. При тяжёлом течении агранулоцитоза количество костномозговых элементов и содержание гранулоцитов уменьшено. Отмечают нарушение созревания гранулоцитов на ранних стадиях, выраженную плазмноклеточную реакцию. Присутствуют признаки угнетения эритропоеза и мегакариоцитопоеза. В стадии восстановления происходит резкое увеличение в пунктате красного костного мозга количества промиелоцитов и миелоцитов, а в периферической крови — умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом.

ЛЕЙКЕМОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Лейкемоидные реакции — патологические изменения состава крови, сходные с картиной крови при лейкозах. Вызывать лейкемоидные реакции могут вирусы, токсины тканевых гельминтов, продукты распада клеток крови (при гемолизе) и опухолей, сепсис и др. При этом происходит гиперплазия кроветворных клеток при нормальных соотношениях отдельных элементов в красном костном мозге.

Лейкемоидные реакции могут быть одно-, двух- и трёхростковые, миелоидного, эозинофильного, лимфоидного, моноцитарного типа, к ним также относятся симптоматические эритроцитозы.

- **Лейкемоидные реакции миелоидного типа** характеризуются картиной периферической крови, напоминающей хронический миелолейкоз. Это наиболее частый тип лейкемоидных реакций. К развитию такого типа реакций могут приводить инфекции (сепсис, скарлатина, рожа, гнойно-воспалительные процессы, дифтерия, пневмонии, туберкулёз), ионизирующее излучение, шок, экзогенные и эндогенные интоксикации (приём сульфаниламидных препаратов, лечение ГК, уремия, отравление угарным газом), лимфогранулематоз, метастазы злокачественной опухоли в костный мозг, острый гемолиз, острая кровопотеря. В периферической крови выявляют умеренный лейкоцитоз с сублейкемическим сдвигом в лейкоцитарной формуле, с токсической зернистостью и дегенеративными изменениями нейтрофильных гранулоцитов. Количество тромбоцитов в пределах нормы. Миелограмма характеризуется увеличением содержания молодых клеток нейтрофильного ряда, с преобладанием более зрелых элементов (миелоцитов, метамиелоцитов). При хроническом миелолейкозе, в отличие от лейкемоидных реакций, выявляют резкое увеличение клеточности костного мозга с возрастанием лейкоэритробластического соотношения и увеличением количества мегакариоцитов. Эозинофильно-базофильная ассоциация, часто наблюдаемая при хроническом миелолейкозе, при лейкемоидной реакции отсутствует.
- **Лейкемоидные реакции эозинофильного типа.** Причинами возникновения этого типа реакций служат в основном гельминтозы — трихинеллёз, фасциолёз, описторхоз, стронгилоидоз, миграция личинок аскарид, амёбиаз и др. Более редко лейкемоидные реакции эозинофильного типа наблюдают при коллагенозах, аллергиях неясной этиологии, лимфогранулематозе, иммунодефицитных состояниях, эндокринопатиях. В периферической крови выявляют лейкоцитоз до $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ с высокой эозинофилией (60–90%) за счёт зрелых форм эозинофилов. Исследование костного мозга позволяет дифференцировать этот тип реакции с эозинофильным вариантом хронического миелолейкоза и с острым эозинофильным лейкозом. Костномозговой пунктат при лейкемоидной реакции характеризуется наличием более зрелых, чем при лейкозах, эозинофильных клеток и отсутствием бластных клеток, патогномоничных для лейкозов.
- **Лейкемоидные реакции лимфатического и моноцитарного типа.**
 - **Инфекционный мононуклеоз** — острое вирусное заболевание, в основе которого лежит гиперплазия ретикулярной ткани, проявляющееся изменениями крови, реактивным лимфаденитом и увеличением селезёнки. В периферической крови нарастающий лейкоцитоз до $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ за счёт увеличения количества лимфоцитов и моноцитов. Содержание лимфоцитов достигает 50–70%, моноцитов — 10–40%. Помимо этих клеток могут появиться плазматические клетки, атипичные мононуклеары, патогномоничные для данного заболевания. В период реконвалесценции возникает эозинофилия. Количество эритроцитов и уровень Hb обычно в пределах нормы и снижается только при инфекционном мононуклеозе, осложнённом аутоиммунной гемолитической анемией. В пунктате костного мозга на фоне нормальной клеточности выявляют небольшое увеличение содержа-

ния моноцитов, лимфоцитов, плазматических клеток, 10% из них составляют атипичные мононуклеары.

- **Симптоматический инфекционный лимфоцитоз** — острое доброкачественное эпидемическое заболевание, протекающее с лимфоцитозом преимущественно у детей в первые 10 лет жизни. Возбудитель заболевания — энтеровирус из группы Коксаки 12-го типа. В периферической крови — выраженный лейкоцитоз до $30\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ за счёт увеличения количества содержания до 70–80%. В 30% случаев обнаруживают эозинофилы (6–10%), полисегментацию ядер нейтрофильных гранулоцитов. В миелограмме лимфоидная метаплазия отсутствует. Симптоматический лимфоцитоз также может быть симптомом таких инфекционных заболеваний, как брюшной тиф, паратифы, бруцеллёз, висцеральный лейшманиоз и др.
- **Болезнь кошачьей царапины** — острое инфекционное заболевание (возбудитель — *Rochalimaea henselae*), возникающее после укуса или царапины кошки. В начале заболевания в периферической крови отмечают лейкопению, которая в период выраженных клинических проявлений сменяется умеренным лейкоцитозом — до $12\text{--}16 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево. У отдельных больных возможны лимфоцитоз до 45–60%, появление лимфоидных элементов, напоминающих атипичные мононуклеары при инфекционном мононуклеозе. Необходимости в исследовании красного костного мозга обычно не возникает.

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

Острый лейкоз — опухоль, состоящая из молодых недифференцированных кроветворных клеток, с обязательным началом в красном костном мозге. Для острых лейкозов характерны следующие признаки: клоновый характер (все клетки, составляющие лейкемическую опухоль, являются потомками одной стволовой клетки или клетки-предшественницы любого направления и уровня дифференцировки), опухолевая прогрессия, гено- и фенотипические (морфологические — атипизм, анаплазия; цитохимические — химическая анаплазия) особенности лейкозных клеток.

На основании морфологических особенностей лейкемических клеток в сочетании с их цитохимическими характеристиками острые лейкозы делят на две большие группы.

- Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), происходящий из клеток-предшественниц лимфоидного направления дифференцировки (самая частая форма острого лейкоза у детей — 85%, у взрослых на его долю приходится 20%).
- Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ), происходящие из миелоидных клеток-предшественниц (у детей они составляют 15%, у взрослых — 80% общего количества острых лейкозов).

Диагностика острых лейкозов

Для постановки диагноза «острый лейкоз» необходима чёткая морфологическая верификация — обнаружение несомненно бластных клеток в красном костном мозге. Для диагностики острого лейкоза безусловно обязательно установление классической структуры ядра бластных клеток (нежно-хроматиновой — тонкосетчатой с равномерным калибром и окраской нитей хроматина).

Изменения в периферической крови. Ценную информацию при всех гемобластозах в первую очередь даёт цитоморфологическое изучение клеток периферической крови. При остром лейкозе всем элементам кроветворения свойственны глубокие патологические изменения. В большинстве случаев острого лейкоза развивается анемия. Анемия носит нормохромный, гиперхромный, реже гипохромный характер и углубляется по мере прогрессирования заболевания (концентрация Hb снижается до 60–20 г/л, количество эритроцитов — $1,5\text{--}1,0 \times 10^{12}/\text{л}$). Другой характерный признак острого лейкоза — тромбоцитопения (часто ниже критического уровня). На протяжении заболевания и под влиянием лечения содержание тромбоцитов подвергается циклическим колебаниям: в начале болезни оно нередко нормальное, при обострении и прогрессировании уменьшается, в период ремиссии возрастает. Общее количество лейкоцитов колеблется в широких пределах — от лейкопении до $100\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$ (более высокие показатели фиксируют редко). Лейкоцитоз в момент первичной диагностики острого лейкоза наблюдают менее чем в трети случаев, обычно он сопровождается высоким содержанием бластных клеток [Владимирская Е.Б. и др., 1998]. Значительно чаще при первичном исследовании крови количество лейкоцитов бывает нормальным или обнаруживают лейкопению с относительным лимфоцитозом. Обычно среди лимфоидных элементов можно выявить бластные клетки, однако возможны случаи, когда типичные бластные клетки в крови отсутствуют. Лейкопенические формы составляют 40–50% всех случаев острого лейкоза, при этом количество нейтрофилов может уменьшаться до катастрофического уровня ($0,2\text{--}0,3 \times 10^9/\text{л}$). Развитие цитопений (гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения) при остром лейкозе является следствием присущего этому заболеванию угнетению нормального кроветворения. Определённое значение в возникновении цитопений имеет и аутоиммунный цитолитический механизм, который может осложнять течение любого лейкоза.

Начавшись как лейкопенический, острый лейкоз чаще сохраняет эту тенденцию на протяжении всего заболевания. Иногда наблюдают смену лейкопении лейкоцитозом (у нелеченых больных по мере прогрессирования процесса), и наоборот (например, под влиянием цитостатической терапии). Для острого лейкоза характерно так называемое лейкемическое зияние: отсутствие переходных элементов между клетками, составляющими морфологический субстрат болезни, и зрелыми лейкоцитами.

Лейкоз, при котором в периферической крови выявляют патологические бластные клетки называют лейкемическим, а лейкоз (или фазу лейкоза) с отсутствием бластных клеток в крови — алейкемическим.

Изменения в красном костном мозге. Исследование красного костного мозга — обязательное исследование в диагностике острого лейкоза, в том числе и в тех случаях, когда диагноз острого лейкоза не вызывает сомнения уже после исследования периферической крови [Владимирская Е.Б. и др., 1998]. Это обусловлено основным правилом онкологии — только изучение субстрата опухоли даёт основание для постановки диагноза.

В красном костном мозге в период манифестации острого лейкоза обычно преобладают бластные формы (более 60%), как правило, отмечают резкое угнетение эритроцитарного роста и уменьшение количества мегакариоцитов с дегенеративным сдвигом в мегакариоцитограмме.

Диагностика цитопенических форм лейкоза затруднительна, так как картина крови напоминает таковую при апластической анемии и агранулоцитозе: анемия, лейкопения (гранулоцитопения и относительный лимфоцитоз). Костномозговая пункция обычно решает вопросы диагностики. Исключение составляет М7 (мегакариобластный) вариант острого лейкоза, при котором выраженное развитие фиброза костного мозга не позволяет получать полноценный пунктат (клеточность низкая, существенная примесь периферической крови). Важный диагностический метод при данной форме острого лейкоза — трепанобиопсия кости. Гистологическое исследование срезов кости позволяет установить выраженную бластную гиперплазию красного костного мозга.

Диагноз острого лейкоза может быть поставлен в следующих случаях.

- Бластные клетки составляют не менее 30% среди всех клеточных элементов красного костного мозга;
- При преобладании в костном мозге эритрокариоцитов (более 50%) бласты составляют не менее 30% среди незэритроидных клеток (при остром эритромиелозе).
- В костном мозге преобладают морфологически характерные гипергранулярные атипичные промиелоциты (острый промиелоцитарный лейкоз).

В других, более редких, случаях обнаружение 5–30% миелоидных бластов среди всех клеток костного мозга позволяет говорить о диагнозе миелодиспластического синдрома, а именно о рефрактерной анемии с увеличенным содержанием бластов (ранее эта форма миелодиспластического синдрома называлась малопрцентным острым лейкозом). При установлении лимфоидной природы бластных клеток приходится исключать злокачественную лимфому в стадии генерализации. В настоящее время используют ФАБ-классификацию миелодиспластического синдрома, которая приведена в табл. 2-35.

Таблица 2-35. ФАБ-классификация миелодиспластического синдрома [Jonts S.L., 2000]

Форма миелодиспластического синдрома	Критерии
Рефрактерная анемия	Анемия с количеством бластов в периферической крови $\leq 1\%$, моноцитов $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, содержанием бластов в красном костном мозге $< 5\%$ и кольцевых сидеробластов $\leq 15\%$
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	Анемия с количеством бластов в периферической крови $\leq 1\%$, моноцитов $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, содержанием бластов в красном костном мозге $< 5\%$ и кольцевых сидеробластов $> 15\%$
Рефрактерная анемия с избытком бластов	Анемия с количеством бластов в периферической крови 1–5%, моноцитов $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, либо с содержанием бластов в красном костном мозге 5–20%
Рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации в острый лейкоз Хронический миело-монобластный лейкоз	Анемия с количеством бластов $> 5\%$ в периферической крови или $> 20\%$, но не менее 30% в красном костном мозге, или наличие палочек Ауэра в бластах в периферической крови или красном костном мозге Количество бластов в периферической крови $< 5\%$, моноцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$; содержание бластов в костном мозге $\leq 20\%$

Трепанобиопсия необходима при дифференциальной диагностике острого лейкоза и лимфосаркомы. При ОЛЛ инфильтрация бластными клетками бывает диффузной, для лимфосаркомы более характерно гнездное расположение бластных клеток на фоне сохранённой гемопоэтической ткани.

Для идентификации той или иной формы лейкоза при выявлении повышенного содержания бластных клеток в красном костном мозге можно использовать алгоритм диагностики острых миелоидных лейкозов и миелодиспластического синдрома, предлагаемый учёными ФАБ-группы (рис. 2-6).

Бластные клетки при остром лейкозе, несмотря на опухолевую природу, сохраняют известные морфологические и цитохимические черты сходства со своими нормальными аналогами. На этом принципе основана классификация нелимфоидных лейкозов. Установление цитоморфологического варианта острого лейкоза имеет большое значение в проведении дифференцированной химиотерапии.



Рис. 2-6. Алгоритм диагностики острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластического синдрома (МДС)

Изменения в ликворе. Поясничная пункция при остром лейкозе — обязательная диагностическая процедура. Цель этой манипуляции — раннее выявление, профилактика и лечение нейрорлейкоза. При манифестации острого лейкоза нейрорлейкоз обнаруживают в 3–5% случаев, выявление этого синдрома сразу же позволяет отнести больного к группе высокого риска, что определяет выбор соответствующей программы лечения. Наличие в ликворе высокой концентрации белка, цитоза более 5 клеток в 1 мкл заставляет предположить нейрорлейкоз. Для окончательного установления диагноза готовят мазки и проводят морфологическое, цитохимическое и иммуноцитологическое изучение клеток.

Острые нелимфобластные лейкозы

До последнего времени в клинической практике широко использовали Франко-американско-британскую (ФАБ) классификацию острых лейкозов, основанную на морфологических и цитохимических признаках лейкозных бластов. С выходом в 1999 г. классификации ВОЗ необходимость в ФАБ-классификации отпала. В классификации ВОЗ все лейкозы разделены на группу миелоидных и группу лимфоидных, а не на острые и хронические, как это принято в нашей стране и как это представляется более логичным по диагностическим и организационным соображениям. В связи с этим А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант (2000) разработали свою классификацию острых лейкозов, которая мало отличается от предложенной ВОЗ.

Главное достоинство классификации ВОЗ заключается в введении в название форм острых лейкозов генетических нарушений. Это стало возможно с внедрением в клиническую практику метода цитогенетического анализа, который позволил выявить ключевую роль генетических изменений в малигнизации и прогрессировании опухолей.

Наиболее частые хромосомные аномалии, характерные для острых лейкозов, — транслокации (t). На молекулярно-генетическом уровне различают 2 основных типа хромосомных транслокаций: первые приводят к активации протоонкогенов без изменения их структуры; вторые — к формированию совершенно новых химерных или гибридных генов, которые образуются из 2 ранее существовавших генов. Наиболее известна специфическая хромосомная транслокация — t(9,22), наблюдаемая у 90–95% больных хроническим миелорлейкозом. Укороченная в результате этой перестройки хромосома 22 получила название филадельфийской (Ph) по первым буквам названия города (Philadelphia), где она была впервые выявлена.

Классификация острых лейкозов

Для того чтобы практический врач мог ориентироваться в новой классификации острых лейкозов, предложенной ВОЗ, приводим старую ФАБ-классификацию, которая предусматривала выделение следующих форм ОНЛЛ.

- **M0 — острый миелобластный лейкоз с минимальной миелоидной дифференцировкой.** При данной форме лейкоза бласты без зернистости составляют более 30% миелокариоцитов. Менее 3% бластов содержат липиды или миелопероксидазу. Бласты относятся к миелобластам по результатам фенотипирования (CD13+, CD33+).

- **M1 — острый миелобластный лейкоз без созревания.** Бласты без зернистости или с единичными азурофильными гранулами, могут содержать тельца Ауэра; нуклеолы единичные. Бласты должны составлять 90% или более из неэритропоэтических клеток. Более 3% бластов пероксидазоположительны и содержат липиды.
- **M2 — острый миелобластный лейкоз с созреванием.** Бласты морфологически и цитохимически не отличаются от M1, составляют от 30 до 89% неэритропоэтических клеток. Палочки Ауэра, как правило, единичные, обычные. Миелоциты, метамиелоциты и гранулоциты могут быть выявлены в вариабельном количестве (более 10%) и часто имеют ненормальную морфологию. Моноцитарные клетки составляют менее 20% неэритропоэтических клеток.
- **M3 — острый промиелоцитарный лейкоз.** Большая часть клеток соответствует неопластическим промиелоцитам. Клетки часто разрушены, так что можно выявить свободно расположенные гранулы и палочки Ауэра. Ядра бластов расположены эксцентрично, варьируют в форме и размере, часто состоят из двух долей.
- **M4 — острый миеломонобластный лейкоз.** Общее количество бластов в костном мозге составляет более 30%, при этом более 20% бластов костного мозга и/или более 5×10^9 /л клеток периферической крови — монобласты, промоноциты или моноциты. Диагноз M4 ставят в том случае, когда изменения в костном мозге соответствуют M2, но в периферической крови обнаруживают более $5,0 \times 10^9$ /л моноцитарных клеток. Промоноциты и моноциты отличаются отчётливой диффузной реакцией на наличие α -нафтилацетатэстеразы, ингибируемой NaF. Характерный признак M4 — увеличение концентрации лизоцима в крови и моче более чем в 3 раза.
- **M5 — острый монобластный лейкоз.** Бласты составляют более 30% миелокариоцитов. В костном мозге 80% и более неэритроидных клеток составляют монобласты, промоноциты и моноциты. M5 по типу бластов разделяют на две формы: M5a — монобласты составляют 80% или более всех бластов; M5b — монобласты составляют менее 80%, а остальные — промоноциты и моноциты, причём последние составляют в среднем 20% бластов.
- **M6 — острый эритромиелоз.** В красном костном мозге эритрокариоциты составляют более 50% всех клеток, характеризуются дольчатостью и фрагментацией ядра, многоядерностью, гигантскими формами. Бласты составляют более 30% неэритроидных клеток и могут относиться к любому из ФАБ-вариантов бластов, кроме M3. Такие эритробласты часто выходят в периферическую кровь. Для эритрокариоцитов характерна диффузно-гранулярная реакция на α -нафтилацетатэстеразу.
- **M7 — острый мегакариобластный лейкоз** (введён в ФАБ-классификацию в 1985 г.). Свыше 30% клеток составляют незрелые, очень полиморфные бласты. Часто сильно базофильная цитоплазма бластов образует псевдоподии. Рутинная цитохимия не показательна. Часто выявляют миелофиброз.

В табл. 2-36 приведены основные классификации острых лейкозов.

Таблица 2-36. Классификации острых лейкозов

А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант (2000)	ВОЗ (1999)	ФАБ
Острые миелоидные лейкозы		
Острый миеломонобластный лейкоз, вариант с t(8;21) (q22;q22) и вариант с перестройками 11q23	ОМЛ с t(8;21) (q22;q22) ОМЛ с перестройками 11q23 ОМЛ: с мультителомной дисплазией; с предшествующим миелодиспластическим синдромом; без предшествующего миелодиспластического синдрома ОМЛ с минимальной дифференцировкой ОМЛ без признаков вызревания ОМЛ с признаками вызревания ОМЛ с базофилией	M1 M2 M2Baso
Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q11-12) и вариантами	Промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ) с t(15;17)(q22;q11-12) и вариантами	M3
Острый миеломонобластный лейкоз вариант с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)p13;q22) и с патологической костномозговой эозинофилией; вариант с перестройками 11q23	Острый миеломонобластный лейкоз ОМЛ с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)p13;q22) и с патологической костномозговой эозинофилией ОМЛ с перестройками 11q23	M4 M4Eo
Острый монобластный лейкоз, вариант с перестройками 11q23	Острый моноцитарный лейкоз ОМЛ с перестройками 11q23	M5a (не дифференцированный) M5b, дифференцированный
Острый эритромиелоз	Острый эритроидный лейкоз	M6
Острый эритромегакариобластный лейкоз	—	—
Острый монобластный лейкоз новорождённых	—	—
Острый мегакариобластный лейкоз	Острый мегакариоцитарный лейкоз	M7
Острый мегакариобластный лейкоз с миелофиброзом	Острый мегакариоцитарный лейкоз	M7

Продолжение табл. 2-36

Острый миелобластный лейкоз с миелофиброзом Острый малопроцентный лейкоз, вариант с 5q-	Острый панмиелоз с миелофиброзом Миелодиспластические синдромы рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами без кольцевых сидеробластов рефрактерная цитопения (миелодиспластический синдром) с мультилинейной дисплазией рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром) с избытком бластов синдром 5q- миелодиспластические синдромы неклассифицируемые	—
Вторичные миелобластные лейкозы	Вторичные ОМЛ и миелодиспластический синдром, развившиеся после химиотерапии	M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7
Острый макрофагальный лейкоз	—	—
Острые лимфобластные лейкозы		
Острый В-лимфобластный лейкоз взрослых, цитогенетические варианты с: t(9;22)(q34;11) t(1;19)(q23;p13) t(12;21)(p12;q22) и с перестройками 11q23 иммунофенотипические варианты: ранний пре-В (по-В), пре-В, В	В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественниц В-клеток, варианты с: t(9;22)(q34;11) t(1;19)(q23;p13) t(12;21)(p12;q22) и с перестройками 11q23	L1 L2
Острый В-лимфобластный лейкоз детей, цитогенетические варианты с: t(9;22)(q34;11) t(1;19)(q23;p13) t(12;21)(p12;q22) и с перестройками 11q23 иммунофенотипические варианты: ранний пре-В (по-В), пре-В, В	—	—
Острый плазмобластный лейкоз	—	—

Острый Т-лимфобластный лейкоз взрослых	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц	—
Острый Т-лимфобластный лейкоз детей	Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественниц	—
Острый Т-лимфобластный лейкоз с апластическим синдромом	—	—
Острые бифенотипические лейкозы		M0
Острые недифференцируемые лейкозы		M0

Особенности отдельных форм нелимфобластных лейкозов

Острый недифференцируемый лейкоз (M0): бластных клеток в крови 20–97%, количество нейтрофилов колеблется от 2 до 60%, лимфоцитов — от 0 до 75%. В костном мозге возможна тотальная гиперплазия бластных элементов, редукция эритро- и мегакариоцитопоэза. Бластные клетки отличаются большим полиморфизмом, встречаются макро- и мезоформы 12–14–20 нм в диаметре.

Острые миелобластный (M1, M2) и миеломонобластный (M4) лейкозы имеют практически одинаковые морфологические признаки и не отличаются по клинической картине заболевания. На их долю приходится 62–73% всех ОнЛЛ. Вместе с тем острый миеломонобластный лейкоз может быть представлен бластными клетками принадлежащими к миелобластам и монобластам, однако чаще бласты при этой форме лейкоза имеют цитохимические признаки как моноцитарного, так и гранулоцитарного ряда. Частота ремиссий при острых миело- и миеломонобластном лейкозах в условиях современной терапии составляет 60–80% [Владимирская Е.Б. и др., 1998]. Продолжительность ремиссии достигает 12–24 мес, а продолжительность жизни больных может превышать 3 года. В 10% случаев отмечают выздоровление.

Острый промиелоцитарный лейкоз (M3). Клеточный субстрат этой формы лейкоза составляют бласты, характеризующиеся обильной азурофильной зернистостью и напоминающие промиелоциты. Бласты имеют большой размер (15–20 нм) и большое эксцентрично расположенное ядро неправильной формы, иногда двудольное, нежной хроматиновой структуры. Нуклеола в ядре не всегда четко ограничена. Количество бластных клеток, содержащих азурофильную зернистость, составляет не менее 50%. Считают, что если зернистость обнаруживают в 30–40% бластов и более — это промиелоцитарный лейкоз, если менее 20% — миелобластный. Возможны цитоплазматические выросты, которые лишены гранул. Базофилия цитоплазмы выражена в различной степени. В красном костном мозге отмечают тотальную инфильтрацию промиелоцитами. Количество бластов в крови составляет 40–85% [Морозова В.Т., 1977]. Эритропоэз и мегакариоцитопоэз резко угнетены. Острый промиелоцитарный лейкоз наблюдают в 5–10% случаев ОнЛЛ. Клиническая картина заболевания характеризуется выраженным геморрагическим синдромом, который появляется на фоне умеренной тромбоцитопении ($20\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$). Развитие геморрагического

синдрома обусловлено ДВС, а также высвобождением гепариноподобных веществ из лейкозных клеток.

Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо, М6) — редкая форма лейкоза (5% случаев от всех ОНЛЛ). Изменения в пунктате костного мозга не отличаются от М2. Картина крови в начале заболевания может быть алейкемической, но по мере развития болезни наступает лейкоемизация: в кровь выходят эритрокариоциты и/или бласты. Анемия обычно умеренно гиперхромная, в крови выявляют нормобласты, ретикулоциты составляют менее 1%. Лейкопения и тромбоцитопения нередко развиваются уже в самом начале заболевания.

Острые лимфобластные лейкозы

Классификация ОЛЛ (табл. 2-37), разработанная ФАБ, основана на разделении лимфобластных лейкозов по морфологическим особенностям бластов на три типа: микролимфобласты (L1), менее дифференцированные клетки (L2), большие клетки, напоминающие иммунобласты, идентичные опухолевым клеткам при лимфоме Беркетта (L3).

В красном костном мозге при ОЛЛ наблюдают выраженную лимфатическую инфильтрацию, с редуцированным эритро- и тромбоцитопоезом. Основная масса клеток периферической крови и костного мозга характеризуется небольшими размерами (9–14 нм) и округлой формой. Бласты более крупного размера имеют большое, расположенное в центре ядро с нежной хроматиновой структурой, занимающее почти весь объём клетки. В ядре определяется одна нуклеола. Цитоплазма имеет различную форму базофилии.

Таблица 2-37. Морфологические критерии ФАБ-классификации ОЛЛ

Форма ОЛЛ	Размер клетки	Ядро	Цитоплазма
L1	Малый. Популяция гомогенная	Круглое, иногда складчатое. Структура гомогенная, нежная	Обычно скудная. Базо- филия слабой или сред- ней степени
L2	Состав популяции гетерогенен, преобладают крупные клетки	Распределение хроматина может быть нежным и грубым. В ядрах могут быть расщелины, складки, углубления. Одна или более нуклеол	Чаше обильная. Базофилия различной степени выраженности
L3	Большие клетки. Популяция гомогенна	Форма ядра овальная или круглая. Грубое распределение хроматина. Одна или более крупных нуклеол	Умеренное количество интенсивно базофильной цитоплазмы с множеством вакуолей

Большого практического значения разделение ОЛЛ на типы в соответствии с ФАБ-классификацией не имеет. Для определения прогноза и вы-

бора оптимальной тактики лечения ОЛЛ гораздо более важное значение имеет фенотипическая классификация ОЛЛ. В основе фенотипической классификации ОЛЛ лежат представления о стадиях дифференцировки нормальных Т- и В-лимфоцитов. В табл. 2-38 приведена классификация ОЛЛ, разработанная Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозиев (EGIL).

Таблица 2-38. Иммунологическая характеристика ОЛЛ

ОЛЛ Т-линии: CD3+ цитоплазматический или мембранный (большинство случаев ТdT+, HLA DR-, CD34-, но эти маркёры не играют роли в диагностике и классификации)	
про-Т-ОЛЛ (T1)	CD7+
пре-Т-ОЛЛ (T2)	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
кортикальный Т-ОЛЛ (T ₃)	CD1a+
зрелый Т-ОЛЛ (T ₄)	CD3+ мембранный, CD1a-
ОЛЛ В-линии: CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22+ цитоплазматический (экспрессия не менее двух пан-В-клеточных маркёров; большинство случаев ТdT+, HLA DR+, зрелый В-ОЛЛ часто ТdT-)	
Про-В-ОЛЛ (B1)	нет экспрессии других маркёров
common-В-ОЛЛ (B2)	CD10+
пре-В-ОЛЛ (B3)	цитоплазматический IgM+
зрелый В-ОЛЛ (B4)	цитоплазматический или поверхностный К+или L+

В соответствии с фенотипической классификацией выделяют четыре варианта Т-ОЛЛ. Все Т-ОЛЛ характеризуются экспрессией в цитоплазме или на мембране Т-лимфоцитов CD3. Про-Т-ОЛЛ (T1) вариант имеет кроме цитоплазматического CD3 лишь один мембранный пан-Т-маркёр — CD7. Пре-Т-ОЛЛ (T2) характеризуется дополнительной экспрессией ещё одного или двух пан-Т-маркёров — CD2 и CD5 при отсутствии на мембране CD1 и CD3 (см. также главу 7, раздел «Иммунофенотипирование гемобластозов»).

Для В-лимфоцитов на всех стадиях дифференцировки характерна экспрессия Ag CD19, CD22 и CD79a, которые подтверждают принадлежность лейкозных бластов к В-линии. ОЛЛ из В-лимфоцитов (предшественников) характеризуется также постоянной и высокой экспрессией Ag гистосовместимости второго класса (HLA DR) и терминальной деоксинуклеотидилтрансферазы (ТdT). Выделение четырёх фенотипических вариантов В-ОЛЛ основано на экспрессии определённых маркёров, приведённых в классификации (common-В-ОЛЛ — CD10, пре-В-ОЛЛ — цитоплазматический IgM и т.д.).

Стадии острого лейкоза

Для определения тактики лечения и прогноза важное значение имеет выделение стадий острого лейкоза. В течении острого лейкоза можно выделить следующие клинические стадии (табл. 2-39).

Таблица 2-39. Критерии оценки эффективности терапии острого лейкоза [Ковалева Л.Г., 1978]

Степень эффекта	Клинический статус	Картина крови	Миелограмма
Полная клинико-гематологическая ремиссия	Нормализация (не менее 1 мес)	Нормализация	Бластных клеток не более 5%
Неполная клинико-гематологическая ремиссия	Нормализация	То же	Бластных клеток не более 20%
Клинико-гематологическое улучшение	Значительное улучшение	Нб — 90 г/л, зрелые гранулоциты — 2×10^9 /л, тромбоциты — 50×10^9 /л	Снижение количества бластных клеток по сравнению с исходными значениями
Отсутствие эффекта	Прогрессирование процесса или худшие результаты, чем при клинико-гематологическом улучшении		

Начальная стадия острого лейкоза: нередко диагностируют ретроспективно; чаще клиницист сталкивается с первым острым периодом заболевания (первая атака болезни), который характеризуется выраженным угнетением нормальных ростков кроветворения, высоким бластозом красного костного мозга, выраженными клиническими проявлениями.

Полная ремиссия: состояния, при которых в пунктатах костного мозга количество бластных клеток не превышает 5%, или общее количество лимфоидных клеток менее 30%, из них бластных клеток менее 5%. Показатели периферической крови близки к норме. Возможны лейкопения не менее $1,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитопения не ниже 100×10^9 /л при тенденции к увеличению содержания гранулоцитов и тромбоцитов. Отсутствуют клинические признаки лейкемической инфильтрации печени, селезенки и других органов.

Неполная ремиссия характеризуется положительной динамикой заболевания на фоне проводимого лечения: количество бластных клеток в костном мозге не более 20%, исчезновение бластов из периферической крови, ликвидация клинических проявлений нейрорлейкоза, неполное подавление внекостномозговых очагов лейкемической инфильтрации.

Выздоровление: полная ремиссия на протяжении 5 лет и более.

Рецидив: состояния, при которых отмечают нарастание количества бластных клеток в пунктате красного костного мозга (более 5%) и/или появление внекостномозговых очагов кроветворения. Если у больного количество бластных клеток в красном костном мозге более 5%, но менее 10%, абсолютно нормальный анализ крови и нормальное соотношение ростков в пунктате костного мозга, рецидив не констатируют. В таких случаях через 1–2 нед проводят повторную пункцию; если бластоз в красном костном мозге сохраняется и превышает 5%, диагностируют рецидив.

Терминальная стадия острого лейкоза характеризуется неэффективностью цитостатической терапии, и на этом фоне нарастают анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения, увеличиваются опухолевые разрастания.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕЙКОЗЫ

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз — опухоль, возникающая из полипотентной стволовой клетки, что обуславливает вовлечение в патологический процесс при этом заболевании клеточных элементов всех рядов гемопоэза. Подтверждает это положение наличие патогномичной для хронического миелолейкоза аномальной Ph'-хромосомы почти во всех делящихся клетках миелопоэза (гранулоцитах, моноцитах, мегакариоцитах, эритрокариоцитах) (у 88–97% больных), а также лимфобластные кризы с обнаружением Ph'-хромосомы в бластных клетках.

В течении хронического миелолейкоза выделяют три фазы:

- Медленная, или хроническая, фаза обычно продолжается приблизительно 3 года.
- Фаза акселерации длится 1–1,5 года. При соответствующем лечении можно вернуть заболевание в хроническую фазу.
- Финальная фаза — фаза быстрой акселерации или бластного криза (3–6 мес), которая обычно заканчивается смертью.

Несмотря на поражение всех ростков костного мозга, основным пролиферирующим ростком, характеризующимся безграничным ростом в хронической фазе хронического миелолейкоза, является гранулоцитарный. Повышенная продукция мегакариоцитов и эритрокариоцитов менее выражена, её наблюдают реже.

Хроническому миелолейкозу свойственен главным образом лейкоемический вариант течения. В хронической фазе количество лейкоцитов в периферической крови варьирует от 20 до $500 \times 10^9/\text{л}$ с левым сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, промиелоцитов и единичных миелобластов. Сумма промиелоцитов и миелобластов менее 15%. Важный гематологический признак, появляющийся уже на ранних этапах болезни, — увеличение содержания базофилов, а также эозинофилов разной степени зрелости (базофильно-эозинофильная ассоциация). Если количество незрелых форм (миелоцитов, метамиелоцитов) невелико (10–15% общего количества гранулоцитов), необходимо проводить дифференциальную диагностику с лейкомоидной реакцией миелоидного типа.

Хроническая фаза хронического миелолейкоза характеризуется гиперплазией красного костного мозга. Отмечают выраженное преобладание гранулоцитопоэза (лейкоэритробластическое соотношение более 4:1). Среди гранулоцитов преобладают молодые формы — миелобласты, промиелоциты, миелоциты. В ранней стадии заболевания возможно сочетанное увеличение содержания эозинофилов и базофилов. Постепенно развивается угнетение эритропоэза. Количество мегакариоцитов в начале заболевания нормальное или даже повышенное. Морфология гранулоцитов при хроническом миелолейкозе имеет следующие особенности: часто выявляют либо обильную, либо очень скудную зернистость промиелоцитов и миелоцитов; цитоплазма нередко имеет признаки незрелости, отличаясь базофилией; иногда прослеживается диспропорция в развитии ядра и цитоплазмы; очень характерен анизоцитоз. Созревание клеток гранулопоэза нормальное. Резко снижено содержание щелочной фосфатазы в большинстве зрелых лейкоцитов. Анемия не относится к типичным признакам первой

фазы развития заболевания и в большинстве случаев развивается при прогрессировании процесса. Тем не менее иногда уже с самого начала отмечая субнормальные показатели концентрации Hb. Анемия нормоцитарная и нормохромная. В происхождении анемии нельзя исключить влияния гиперплазированной селезёнки, а также скрыто протекающего гемолиза. Количество тромбоцитов в норме или чаще повышенное на протяжении большого периода заболевания, тромбоцитопения наступает в финальной фазе или в результате лечения химиопрепаратами. Мегакариоциты малодольчатые до одноядерных микроформ, их количество увеличено.

Фаза акселерации хронического миелолейкоза характеризуется тем, что с помощью прежней терапии уже не удаётся поддерживать стабильными клиничко-гематологические показатели: появляется тенденция к постепенному увеличению количества лейкоцитов; снижаясь при увеличении дозы лечебного препарата, лейкоцитоз очень быстро нарастает при её уменьшении. Увеличивается содержание миелоцитов и метамиелоцитов в крови, иногда появляются единичные промиелоциты и бластные клетки, нередко отмечают гипертромбоцитоз (количество тромбоцитов может возрастать до $1500\text{--}2000 \times 10^9/\text{л}$ и выше).

В финальной фазе хронический миелолейкоз приобретает черты злокачественной опухоли — моноклоновая опухоль превращается в поликлоновую: появляется новая клеточная популяция (бластные элементы или большое количество базофилов, моноцитов), которая постепенно приобретает черты всё большего атипизма (увеличение размеров и уродливость ядер), происходит угнетение функционально нормальных ростков кроветворения, выход патологического кроветворения за пределы красного костного мозга.

Как проявление закономерности опухолевой прогрессии, в финальной фазе заболевания развивается так называемый бластный криз по типу острого лейкоза с характерной для последнего «бластной» картиной крови и костного мозга: более 20% бластов в крови и красном костном мозге, суммарное содержание бластов и промиелоцитов превышает 30% в периферической крови и 50% в костном мозге. Клиническая картина заболевания носит черты острого лейкоза. Развиваются глубокая анемия, тромбоцитопения. Снижается содержание мегакариоцитов в костном мозге. В периферической крови появляются в большом количестве бластные клетки, в основном миелобласты атипичной формы, но могут быть и монобласты, эриотронормобласты, недифференцируемые бласты и даже лимфобласты. Принадлежность клеток к тому или иному ряду устанавливают методом иммунофенотипирования, приблизительно треть кризов — лимфобластные.

Редко наблюдаемые Ph⁻негативные (ювенильные) формы хронического миелолейкоза имеют аналогичную симптоматику, но отличаются более тяжёлым и быстро прогрессирующим течением, наличием выраженного моноцитарного компонента. Характерны спленомегалия, экстрамедуллярные лейкоэмические инфильтраты.

Факторы неблагоприятного прогноза: содержание бластов в периферической крови более 1%, в костном мозге — более 5%; базофилов и эозинофилов (в сумме) в периферической крови — более 15%; увеличение селезёнки более 6 см ниже рёберной дуги; содержание тромбоцитов более $700 \times 10^9/\text{л}$; возраст старше 45 лет; абберация кариотипа (кроме Ph⁻-хромосом).

сомы). Важнейшие факторы прогноза — повышение количества бластов в периферической крови и спленомегалия.

Критерии ремиссии при хроническом миелолейкозе приведены в табл. 2-40.

Таблица 2-40. Критерии ремиссии при хроническом миелолейкозе

Критерии	Характеристика
Гематологические	
Полная ремиссия (констатируется только при нормальных размерах селезёнки)	Содержание лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула, концентрация Hb и количество тромбоцитов в норме
Частичная ремиссия	Содержание лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$
Цитогенетические	Содержание клеток костного мозга с транслокацией t(9;22) при метафазном анализе
Полная ремиссия	0%
Частичная ремиссия	$\leq 35\%$
Минимальный ответ	36–85%
Отсутствие ответа	86–100%
Молекулярные	Обнаружение транскриптов гена BCR-ABL1 методом ПЦР с обратной транскрипцией
Полная ремиссия	Нет
Частичная ремиссия	Есть

Сублейкемический миелоз

Миелофиброз, остеомиелосклероз, остеомиелофиброз, сублейкемический миелоз — синонимы единой болезни. Нарушение кроветворения происходит на уровне полипотентной стволовой клетки с вовлечением в процесс гранулоцитарного, эритроидного и мегакариоцитарного ростков. Заболевание развивается постепенно. В начале заболевания в крови можно обнаружить гипертромбоцитоз, повышение содержания Hb и эритроцитов (эритремическая фаза болезни). В дальнейшем показатели красной крови снижаются, возникает анемия чаще нормохромного типа. Для миелофиброза характерны значительное увеличение селезёнки, невысокий нейтрофильный лейкоцитоз (до $30 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом в лейкоцитарной формуле влево до миелоцитов и промиелоцитов и повышением количества базофилов. Костный мозг в начале заболевания клеточный, затем беднеет. Обнаруживают фиброз, иногда выявляются элементы костной ткани. Наиболее показательна трепанобиопсия.

Как и хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз примерно в 20% случаев может переходить в терминальную фазу с развитием бластного криза и угнетением нормальных ростков кроветворения.

Эритремия

Эритремия (истинная полицитемия) — опухоль кроветворной ткани с относительно доброкачественным течением. Нарушение кроветворения происходит на уровне клетки-предшественницы миелопоэза. Основной субстрат опухоли — зрелые эритроциты, но при гиперплазии всех трёх

ростков кроветворения может быть повышено содержание гранулоцитов и тромбоцитов.

Эритремия характеризуется тотальной гиперплазией клеточных элементов костного мозга, особенно эритроцитарного ростка. Способность дифференцировки до зрелых форм сохраняется. В периферической крови отмечается панцитоз — увеличение показателей красной крови в сочетании с лейкоцитозом (нейтрофилёзом) и тромбоцитозом. Степень увеличения показателей красной крови зависит от продолжительности заболевания. Повышается содержание Hb (обычно в пределах 180–220 г/л) и эритроцитов ($6,8\text{--}8 \times 10^{12}/\text{л}$), что сопровождается нарастанием показателя Ht, повышением вязкости крови и уменьшением СОЭ вплоть до полного прекращения оседания, нарушением реологии, замедлением кровотока, стазами. Количество лейкоцитов обычно возрастает до $9\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$, в отдельных случаях (главным образом при наличии миелоидной метаплазии селезёнки) лейкоцитоз может достигать довольно высокого уровня ($50 \times 10^9/\text{л}$ и выше). Лейкоцитарная формула часто характеризуется нейтрофилёзом и палочкоядерным сдвигом, иногда небольшой эозинофилией. Количество тромбоцитов также увеличивается, в некоторых случаях весьма значительно (свыше $1000 \times 10^9/\text{л}$). Эритремия с высоким тромбоцитозом протекает более тяжело, чаще сопровождается сосудистыми осложнениями. В развёрнутой стадии болезни, особенно при развитии миелоидной метаплазии селезёнки, фиксируют качественные изменения в клетках красного и белого рядов: полихромазию, анизоцитоз, базофильную пунктацию эритроцитов, нормобластоз и токсическую зернистость нейтрофилов. Пункция грудины при эритремии не даёт полного представления об интенсивности кроветворения, поскольку пунктат оказывается сильно разведённым периферической кровью. Лейкоэритробластическое отношение за счёт преимущественного увеличения эритроцитарного ростка снижается, возрастает количество мегакариоцитов. Более ценен метод трепанобиопсии, позволяющий выявить типичное для этого заболевания уменьшение жировой ткани, гиперплазию всех трёх ростков (панмиелоз), значительное увеличение размера мегакариоцитов и повышенную отшнуровку тромбоцитов. В конечной стадии заболевания развивается вторичный миелофиброз или в результате опухолевой прогрессии — бластный криз (чаще по типу острого миелобластного лейкоза), гематосаркома.

Хронический лимфолейкоз

В клиническом плане хронический лимфолейкоз, промиелоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз принято рассматривать как отдельные морфологические и клинко-патологические единицы, требующие различных терапевтических подходов.

Хронический лимфолейкоз, наиболее частая форма гемобластозов, — зрелоклеточная опухоль иммунокомпетентной системы. Лейкозные клетки при хроническом лимфолейкозе происходят из одного предшественника и представляют собой моноклоновую пролиферацию. Клеточный субстрат болезни состоит из морфологически зрелых лимфоцитов, в основном В-лимфоцитов (приблизительно 95%), реже Т-лимфоцитов. Особенность лимфоцитов при хроническом лимфолейкозе — их функциональная неполноценность, нарушение механизма антителообразования, что спо-

способствует возникновению у больных различных инфекционных осложнений.

Хронический лимфолейкоз не однороден. По морфологическим признакам различают следующие подтипы В-хронического лимфолейкоза: мелкоклеточный (типичный, более 90% лейкозных клеток представлены малыми лимфоцитами); пролимфоцитарно-лимфоцитарный (менее 90% малых лимфоцитов, более 10%, но менее 55% пролимфоцитов); смешанноклеточный (менее 90% малых лимфоцитов, более 10% больших и менее 10% пролимфоцитов). У ряда больных В-хронический лимфолейкоз может трансформироваться в другие, более злокачественные лимфопролиферативные заболевания: синдром Рихтера (диффузная крупноклеточная, иммунобластная лимфома) (у 3–10% больных); пролимфоцитарный лейкоз (у 5–10%); острый лимфолейкоз (у 2%); плазмоклеточный лейкоз, миеломную болезнь [Романова А.Ф. и др., 1997]. Т-клеточный фенотип представлен редко встречающимся Т-клеточным вариантом.

В клиническом и прогностическом плане очень важно установить принадлежность лейкоэмических клеток к Т- или В-фенотипам, так как Т-клеточные формы хронического лимфолейкоза имеют более агрессивное течение и трудно поддаются лечению.

Наиболее характерный вариант течения хронического лимфолейкоза — лейкоэмический (количество лейкоцитов от 10 до $150 \times 10^9/\text{л}$). Однако в ряде случаев хронический лимфолейкоз, доказанный стеральной пункцией, от начала и до конца болезни протекает с лейкопенией ($1,5\text{--}3 \times 10^9/\text{л}$). При развёрнутой картине лимфолейкоза содержание лимфоцитов доходит до 80% и даже 99% (при более тяжёлом течении). Большинство клеток представлены зрелыми лимфоцитами, часто их микро- и мезогенерациями, но могут обнаруживаться пролимфоциты (5–10%), реже — единичные лимфобласты. Увеличение содержания этих форм обычно свидетельствует об обострении процесса. Характерным для хронического лимфолейкоза является присутствие в мазках крови клеточных теней (тени Боткина–Гумпрехта); нередко встречаются также клетки Ридера (лимфоциты, имеющие почкообразное или двудольчатое ядро). Красная кровь в начальной стадии заболевания страдает мало, однако с течением времени развивается анемия, возможны аутоиммунные гемолитические кризы, связанные с образованием АТ против собственных эритроцитов. Тромбоцитопения обычно появляется тогда, когда в красном костном мозге обнаруживают массивную лимфоидную инфильтрацию. Однако в ряде случаев тромбоцитопения возникает рано, что обусловлено тем же иммунологическим механизмом, что и развитие гемолитической анемии и лейкопении. В пунктате красного костного мозга преобладают лимфоциты, содержание гранулоцитов и эритронормобластов резко снижено. В тяжёлых случаях уже с самого начала болезни костный мозг содержит до 50–60% лимфоцитов. В более поздних стадиях, а также в терминальной фазе болезни обнаруживают тотальную лимфатическую метаплазию красного костного мозга (95–98%). При появлении аутоиммунной гемолитической анемии картина пунктата может меняться, так как в ответ на гемолиз увеличивается количество эритроидных клеток. По диагностической ценности стеральная пункция превосходит биопсию и пункцию лимфатического узла, при которой характер гиперплазии лимфоидной ткани не всегда можно установить. При-

знаки опухолевой прогрессии с выходом патологических клеток из-под контроля цитостатических препаратов могут не наблюдаться на протяжении всей болезни. Терминальный бластный криз редок (в 1–4% случаев), чаще отмечается выраженный опухолевый рост лимфоузлов (но и этот переход сравнительно редок при хроническом лимфолейкозе). Терминальная стадия характеризуется инфекционными осложнениями, истощением, иммунным геморрагическим синдромом и анемией.

При Т-клеточном варианте хронического лимфолейкоза лейкоэмические лимфоциты имеют полиморфные уродливые ядра, грубый хроматин, в некоторых клетках выявляются крупные азурофильные гранулы. Такие клетки при цитохимическом исследовании характеризуются высокой активностью кислой фосфатазы, α -нафтилацетатэстеразы; по иммунологическим параметрам они чаще всего имеют фенотип CD4+, CD8–, реже CD4+, CD8+ и крайне редко CD4–, CD8+. Течение заболевания чаще быстро прогрессирующее, с возможным переходом в бластный криз, но может быть и доброкачественным.

Предложено несколько классификаций хронического лимфолейкоза по стадиям развития заболевания. В классификации RAI (1975) выделяют нулевую стадию только с лимфоцитозом в крови и красном костном мозге и последующие 4 стадии, отражающие распространение процесса по лимфатическим узлам, селезёнке и печени. К последним стадиям относятся процессы с цитопенией (анемией, тромбоцитопенией) независимо от лимфатической инфильтрации органов.

RAI-классификация хронического лимфолейкоза

- **Стадия 0.** Лимфоцитоз в периферической крови более $15 \times 10^9/\text{л}$, в костном мозге $>40\%$.
- **Стадия I.** Стадия 0 с увеличением лимфатических узлов.
- **Стадия II.** Стадия 0 с увеличением лимфатических узлов или без стадии I с гепато- и/или спленомегалией.
- **Стадия III.** Стадия 0 с увеличением лимфоузлов или без стадии I или II с анемией (Hb менее 110 г/л).
- **Стадия IV.** Стадия 0 с или без стадии I, II, III, с тромбопенией (тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$).

По Международной системе [Binet и др., 1981] хронический лимфолейкоз делят на стадии A, B и C. Первые две стадии соответствуют процессу, распространённому по трём (A) и более (B) лимфатическим полям — лимфатические узлы всех периферических групп, селезёнка, печень, а третья (C) — процессу с цитопенией (анемия, тромбоцитопения).

Международная классификация хронического лимфолейкоза

- A. Лимфоцитоз в периферической крови более $4 \times 10^9/\text{л}$, в красном костном мозге — более 40%. Hb 100 г/л, тромбоциты более $100,0 \times 10^9/\text{л}$; распространение процесса — до двух регионов увеличенных лимфатических узлов (шейные, подмышечные, паховые, печень, селезёнка).
- B. Hb более 100 г/л, тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$, распространение процесса — более трёх областей увеличенных лимфатических узлов.
- C. Hb менее 100 г/л и/или тромбоциты менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, независимо от регионов увеличенных лимфатических узлов.

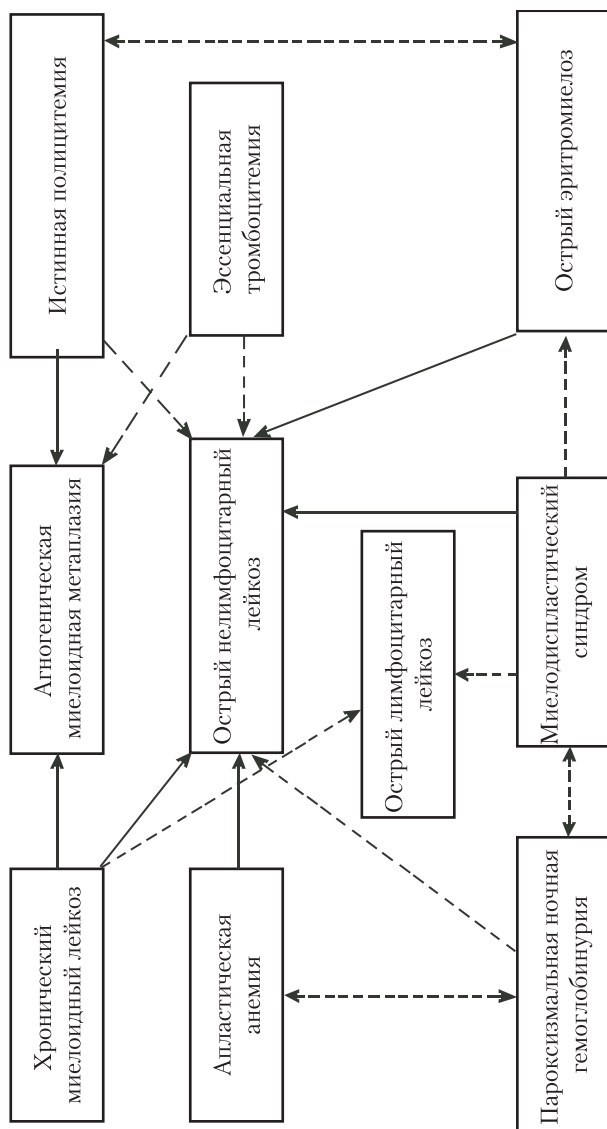


Рис. 2-7. Болезни стволовых клеток, их взаимосвязи и возможные направления трансформации

При пролимфоцитарном лейкозе в периферической крови и костномозговом пунктате преобладают (более 55%) пролимфоциты. Патологические клетки у 75–80% больных имеют В-клеточный фенотип, которые по своим иммунологическим характеристикам являются более зрелыми лимфоидными элементами, чем лимфоциты при типичном В-клеточном хроническом лимфолейкозе. У 20–25% больных клетки имеют Т-клеточный фенотип, в таких случаях заболевание протекает более тяжело, с выраженным лейкоцитозом, быстро прогрессирует, терапия мало эффективна.

Волосатоклеточный лейкоз

Волосатоклеточный лейкоз — редкий вариант хронического лейкоза, который считают самостоятельной нозологической единицей и в настоящее время не рассматривают как один из клиничко-морфологических вариантов хронического лимфолейкоза. Морфологический субстрат заболевания — мононуклеары среднего или большого размера. Цитоплазма лейкоэмических клеток с неровными краями, в типичных случаях обрывчата, имеет отростки или ворсинки. Возможно появление клеток с более чёткими очертаниями. Для волосатоклеточного лейкоза характерны анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Сублейкемические и особенно лейкоэмические формы наблюдают редко. В периферической крови увеличено количество лимфоцитов, среди которых выявляют клетки с отросчатой, ворсистой цитоплазмой («волосатые»), высокой активностью кислой фосфатазы, не ингибируемой тартратом натрия. В пунктате красного костного мозга обнаруживают инфильтрацию лейкоэмическими клетками с заметным угнетением нормального кроветворения. Диагноз устанавливают на основании обнаружения в костном мозге не менее 10% патологических («волосатых») клеток. Заболевание течёт медленно, часто наблюдают инфекционные осложнения. Лейкемические клетки при волосатоклеточном лейкозе в большинстве случаев относятся к В-фенотипу, в отдельных случаях они несут маркеры В- и Т-клеток.

Взаимосвязь болезней стволовых клеток и возможные направления их трансформации представлены на рис. 2-7. Переходы, отмеченные на схеме сплошными стрелками, относятся к частым (в 10% случаев и чаще), пунктирными стрелками — к редким (наблюдают в отдельных случаях) [Besa E.C. et al., 1992].

Глава 3

Общеклинические исследования

Моча

Общеклиническое исследование мочи

Общеклиническое исследование мочи включает определение физических свойств, химического состава и микроскопического изучения осадка.

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОЧИ

При изучении физических свойств мочи оценивают её количество, цвет, прозрачность, плотность.

Количество. У здоровых людей суточное количество мочи составляет 0,8–2 л, в среднем 1500 мл. Увеличение суточного диуреза наблюдают при схождении отёков, при сахарном и несахарном диабете. Уменьшение суточного диуреза может быть следствием обильного потения, профузных поносов и рвоты. Наиболее частая причина уменьшения суточного диуреза — на­растание отёков вне зависимости от их происхождения. Выраженное снижение диуреза — олигурия (менее 600 мл в сутки); отсутствие мочи или её количество не более 50 мл в сутки — анурия. В соответствии с причиной анурии выделяют следующие её формы.

- Преренальная анурия возникает вследствие внепочечных причин: при тяжёлых кровопотерях, при острой сердечной и сосудистой недостаточности (шок), при неукротимой рвоте, тяжёлой диарее.
- Ренальная (секреторная) анурия связана с патологическим процессом в почках и может возникнуть при острых нефритах, некронефрозах, при переливании несовместимой крови, при тяжёлых хронических заболеваниях почек.
- Обтурационная (эксреторная) анурия связана с полной закупоркой обоих мочеточников камнями почек или сдавливанием их опухолями, развивающимися вблизи мочеточников (рак матки, придатков, простаты, мочевого пузыря, метастазы из других органов).

От анурии важно отличать ишурию — задержку мочи в мочевом пузыре вследствие невозможности или недостаточности самостоятельного мочеиспускания (аденома, рак простаты, воспалительные заболевания простаты, стриктуры уретры и т.д.).

Цвет. У здоровых людей цвет мочи соломенно-жёлтый. Он обусловлен содержанием в ней мочевого пигмента — урохрома.

Изменение цвета может быть результатом выделения красящих соединений, образующихся в ходе органических изменений или под воздействием компонентов рациона питания, принимавшихся ЛС, контрастных средств.

- Красный цвет или цвет мясных помоев преимущественно обусловлен макрогематурией или гемоглобинурией, а также наличием в моче миоглобина, порфирина, ЛС или их метаболитов.

- Тёмно-жёлтый цвет, иногда с зелёным или зеленовато-бурым оттенком обусловлен выделением с мочой билирубина при паренхиматозной и механической желтухе.
- Зеленовато-жёлтый цвет связан с большим содержанием гноя в моче.
- Грязно-коричневый или серый цвет обусловлен пиурией при щелочной реакции мочи.
- Тёмный, почти чёрный цвет обусловлен гемоглобинурией при острой гемолитической анемии или гомогентизиновой кислотой при алкаптопурии; иногда меланином при меланоме, меланосаркоме.
- Беловатый цвет обусловлен наличием в моче большого количества фосфатов (фосфатурия) или вследствие липурии — выделения с мочой жира при инвазии паразита *Filaria*.

Прозрачность. В норме моча прозрачна. Помутнение мочи может быть результатом наличия эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, бактерий, жировых капель, выпадения в осадок солей, что зависит от их концентрации, рН, слизи, температуры хранения мочи (низкая температура способствует выпадению солей).

Плотность. У здоровых людей колебания в течение суток составляют 1,008–1,025 г/л и выше. Основные причины, приводящие к нарушениям плотности мочи, приведены в табл. 3-1.

Таблица 3-1. Заболевания и состояния, при которых может нарушаться плотность мочи

Увеличение плотности более 1,030 г/л	Постоянное снижение плотности менее 1,015 г/л
Глюкоза в моче	Почечный диабет
Белок в моче (в больших количествах)	ХПН
ЛС и/или их метаболиты в моче	Острое поражение почечных канальцев
Маннитол или декстран в моче (в результате внутривенного вливания)	

ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

В настоящее время химическое исследование мочи проводят на автоматических анализаторах с использованием тест-полосок, которые позволяют получить информацию о 8–12 параметрах мочи.

рН. В норме рН мочи обычно слабокислая, но может иметь разную реакцию (4,5–8). Основные причины, приводящие к изменению рН мочи приведены в табл. 3-2.

Таблица 3-2. Заболевания и состояния, при которых может изменяться рН мочи

Повышение рН (более 7)	Снижение рН (приблизительно 5)
При употреблении растительной пищи	Метаболический и дыхательный ацидоз
После обильной кислой рвоты	Гипокалиемия
При гиперкалиемии	Обезвоживание
Во время рассасывания отёков	Лихорадка
Первичный и вторичный гиперпаратиреоз	Сахарный диабет
Приём ингибиторов карбоангидразы	ХПН
Метаболический и дыхательный алкалоз	Мочекаменная болезнь

Белок. У здоровых людей белок в моче отсутствует или его концентрация менее 0,002 г/л. Появление белка в моче называется протеинурией. Методы определения протеинурии тест-полосками и с сульфосалициловой кислотой дают сходные результаты, но они плохо коррелируют с результатами более точных и сложных аналитических методов. Тест-полоски более чувствительны к альбумину, но не улавливают лёгкие цепи Ig (белок Бенс-Джонса), поэтому у больных миеломной болезнью этот метод использовать нельзя. Метод с сульфосалициловой кислотой определяет все белки, включая парапротеины. В связи с этим обнаружение белка в моче методом с сульфосалициловой кислотой в сочетании с отрицательным результатом исследования мочи тест-полосками с большой вероятностью указывает на присутствие в моче лёгких цепей Ig. Различают две основные группы протеинурий.

- К физиологической протеинурии относят случаи временного появления белка в моче, не связанные с заболеваниями. Такая протеинурия возможна у здоровых людей после приёма большого количества пищи, богатой белками, после сильных физических напряжений, эмоциональных переживаний, эпилептических приступов. Функциональной считают ортостатическую, или юношескую, протеинурию, нередко наблюдаемую у детей и подростков и проходящую с возрастом. Следует, впрочем, иметь в виду, что ортостатическая альбуминурия нередко возникает в период выздоровления от острого гломерулонефрита. Функциональная протеинурия, связанная с гемодинамическим стрессом, возможна у детей на фоне лихорадки, эмоционального стресса, застойной сердечной недостаточности или артериальной гипертензии, а также после охлаждения. Данная протеинурия не связана с первичным поражением почек и, по определению, исчезает после устранения вызвавшей её причины. Принято считать, что эти типы транзиторной протеинурии доброкачественные и не требуют углублённого обследования. Тем не менее с помощью современных методов исследования при некоторых видах так называемой физиологической протеинурии удалось обнаружить гистологические изменения в почках, что ставит под сомнение функциональный характер таких нарушений. Особенно серьёзный прогноз имеет протеинурия, сопровождающаяся гематурией и/или другими симптомами поражения почек.
- Патологические протеинурии разделяют на почечные и внепочечные (преренальные и постренальные).
 - Внепочечные протеинурии обусловлены примесью белка, выделяющегося мочевыводящими путями и половыми органами; их наблюдают при циститах, пиелитах, простатитах, уретритах, вульвовагинитах. Такие протеинурии редко превышают 1 г/л (кроме случаев выраженной пиурии). Обнаружение в моче цилиндров свидетельствует, что выявленная протеинурия, хотя бы частично, имеет почечное происхождение.
 - При почечной протеинурии белок попадает в мочу в паренхиме почки. Почечная протеинурия в большинстве случаев связана с повышенной проницаемостью гломерул. Почечная протеинурия наиболее часто связана с острыми и хроническими гломерулонефритом и пиелонефритом, нефропатией беременных, лихорадочными со-

стояниями, выраженной хронической сердечной недостаточностью, амилоидозом почек, липоидным нефрозом, туберкулёзом почки, геморрагическими лихорадками, геморрагическим васкулитом, гипертонической болезнью.

Ложноположительные результаты при использовании тест-полосок могут быть обусловлены выраженной гематурией, повышенной плотностью (более 1,025) и рН (выше 8,0) мочи, а также применением асептиков для её сохранения. Метод с сульфосалициловой кислотой даёт ложноположительные результаты при попадании в мочу рентгеноконтрастных веществ, лечении толбутамидом, пенициллином, цефалоспоридами. Более подробно протеинурии рассматриваются ниже в разделе «Белок в суточном количестве мочи».

Глюкоза. В норме глюкоза в моче отсутствует (клиническую оценку обнаружения глюкозы в моче см. в разделе «Глюкозурический профиль»).

Билирубин. В норме билирубин в моче отсутствует. Определение билирубина в моче используют как экспресс-метод для дифференциальной диагностики гемолитических желтух и желтух другого происхождения (паренхиматозной и механической). Билирубинурию наблюдают, главным образом, при поражении паренхимы печени (паренхиматозные желтухи) и нарушении оттока жёлчи (обтурационные желтухи). Для гемолитической желтухи билирубинурия не характерна, так как непрямой билирубин не проходит через почечный фильтр.

Уробилиноген. Верхняя граница референтной величины уробилиногена в моче — 17 мкмоль/л (10 мг/л). В клинической практике определение уробилинурии применяют:

- для выявления поражений паренхимы печени, особенно в случаях, протекающих без желтух (рис. 3-1);
- для дифференциальной диагностики желтух (при механической желтухе уробилинурия отсутствует).

Причины повышенного выделения уробилиногена с мочой следующие.

- Повышение катаболизма Hb: гемолитическая анемия, внутрисосудистый гемолиз (переливание несовместимой крови, инфекции, сепсис), пернициозная анемия, полицитемия, рассасывание массивных гематом.
- Увеличение образования уробилиногена в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ): энтероколит, илеит.
- Увеличение образования и реабсорбции уробилиногена при инфекции билиарной системы (холангитах).
- Нарушения функции печени: вирусный гепатит (исключая тяжёлые формы), хронический гепатит и цирроз печени, токсическое поражение печени (алкогольное, органическими соединениями, токсинами при инфекциях и сепсисе), вторичная печёночная недостаточность (после ИМ, сердечная и циркуляторная недостаточность, опухоли печени).
- Шунтирование печени: цирроз печени с портальной гипертензией, тромбоз, обструкция почечной вены.

Кетоновые тела. В норме кетоновые тела в моче отсутствуют. Наиболее частая причина кетонурии — выраженная декомпенсация сахарного диабета I типа, а также длительно протекающий диабет II типа при истощении β -клеток поджелудочной железы и развитии абсолютной инсулиновой не-

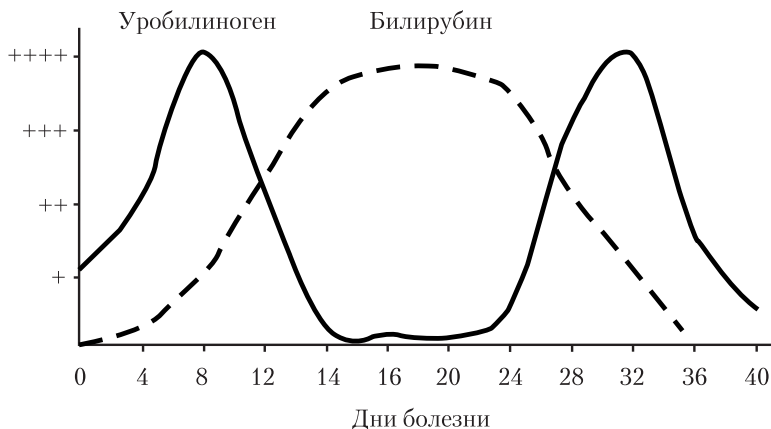


Рис. 3-1. Выделение уробилиногена и билирубина с мочой при вирусном гепатите А

достаточности. Выраженную кетонурию отмечают при гиперкетонемической диабетической коме.

У больных сахарным диабетом мониторинг кетонурии используют для контроля правильности подбора пищевого режима: если количество вводимых жиров не соответствует количеству усваиваемых углеводов, то кетонурия увеличивается. При уменьшении введения углеводов (лечение без инсулина) и обычном количестве жиров начинает выделяться ацетон; при лечении инсулином снижение глюкозурии достигается лучшим усвоением углеводов и не сопровождается кетонурией.

Помимо сахарного диабета, кетонурия может выявляться при прекоматозных состояниях, церебральной коме, длительном голодании, тяжёлых лихорадках, алкогольной интоксикации, гиперинсулинизме, гиперкатехолемии, в послеоперационный период.

Нитриты. В норме нитриты в моче отсутствуют. *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella*, некоторые энтерококки, стафилококки и другие патогенные бактерии восстанавливают присутствующие в моче нитраты в нитриты. Поэтому обнаружение нитритов в моче свидетельствует об инфицировании мочевого тракта. Тест может оказаться ложноотрицательным, если бактерии (*Staphylococcus*, *Enterococcus* и *Pseudomonas spp.*) не вырабатывают фермент нитратредуктазу.

Частота инфицирования по результатам пробы на нитриты составляет среди женщин 3–8%, среди мужчин — 0,5–2%. Высокий риск асимптоматических инфекций мочевого тракта и хронического пиелонефрита имеет место среди следующих категорий населения: девушки и женщины, пожилые (свыше 70 лет) люди, больные с аденомой простаты, сахарным диабетом, подагрой, после урологических операций или инструментальных процедур на мочевом тракте.

Лейкоциты. В норме в моче при исследовании тест-полосками лейкоциты отсутствуют. Тест на лейкоцитарную эстеразу положителен, если

содержание лейкоцитов в моче превышает 10–20 клеток/мкл. Лейкоцитурия — признак воспаления почек и/или нижних отделов мочевого тракта. Лейкоцитурия — наиболее характерный признак острого и хронического пиелонефрита, цистита, уретрита, камней в мочеточнике.

Эритроциты. Физиологическая микрогематурия при исследовании тест-полосками составляет до 3 эритроцитов/мкл мочи (1–3 эритроцита в поле зрения при микроскопии). Гематурию — содержание эритроцитов свыше 5 в 1 мкл мочи — считают патологическим признаком. Основные причины гематурии — почечные или урологические заболевания (мочекаменная болезнь, опухоли, гломерулонефрит, пиелонефрит, инфекции мочевого тракта, травма почек поражение почек при системных заболеваниях и др.) и геморрагические диатезы. Ложноположительные результаты исследования мочи на наличие крови тест-полосками могут иметь место при употреблении свёклы, пищевых красителей, больших количеств витамина С, приёме ЛС (ибупрофен, сульфаметоксазол, нитрофурантоин, рифампицин, хинин и др.), наличии в моче жёлчных пигментов, миоглобина, порфиринов, при попадании крови во время менструации.

Согласно «Рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин» определение лейкоцитурии (эстеразы лейкоцитов), эритроцитурии (Hb) и бактериурии (нитратредуктазы) с помощью тест-полосок — приемлемые для клинической практики методы диагностики и оценки лечения острого цистита и пиелонефрита.

Hb. При исследовании тест-полосками в норме отсутствует. Гемоглобинурия и миоглобинурия могут иметь место при тяжёлой гемолитической анемии, тяжёлых отравлениях, сепсисе, ожогах, ИМ, повреждении мышц (синдром длительного раздавливания) и тяжёлых физических нагрузках.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСАДКА МОЧИ

Микроскопическое исследование осадка мочи — неотъемлемая и важная часть общеклинического исследования. Различают элементы организованного и неорганизованного осадков мочи. Основные элементы организованного осадка включают эритроциты, лейкоциты, эпителий и цилиндры; неорганизованного — кристаллические и аморфные соли.

Эпителий. У здоровых людей в осадке мочи обнаруживаются единичные в поле зрения клетки плоского (уретра) и переходного эпителия (лоханки, мочеточник, мочевого пузыря). Почечный (канальцы) эпителий у здоровых людей отсутствует.

- **Плоский эпителий.** У мужчин в норме выявляют только единичные клетки, их количество увеличивается при уретритах и простатитах. В моче женщин клетки плоского эпителия присутствуют в большем количестве. Обнаружение в осадке мочи пластов плоского эпителия и роговых чешуек — безусловное подтверждение плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки мочевых путей.
- **Клетки переходного эпителия** могут присутствовать в значительном количестве при острых воспалительных процессах в мочевом пузыре и почечных лоханках, интоксикациях, мочекаменной болезни и новообразованиях мочевыводящих путей.

- **Клетки эпителия мочевых канальцев** (почечный эпителий) появляются при нефритах, интоксикациях, недостаточности кровообращения. При амилоидозе почек в альбуминурической стадии почечный эпителий выявляют редко, в отёчно-гипертонической и азотемической стадиях — часто. Появление эпителия с признаками жирового перерождения при амилоидозе свидетельствует о присоединении липоидного компонента. Этот же эпителий часто выявляют при липоидном нефрозе. Появление почечного эпителия в очень большом количестве наблюдают при некротическом нефрозе (например, при отравлении сулемой, антифризом, дихлорэтаном и др.).

Лейкоциты. В норме отсутствуют, либо выявляются единичные в препарате и в поле зрения. Лейкоцитурия (свыше 5 лейкоцитов в поле зрения или более 2000/мл) может быть инфекционной (бактериальные воспалительные процессы мочевого тракта) и асептической (при гломерулонефрите, амилоидозе, хроническом отторжении почечного трансплантата, хроническом интерстициальном нефрите). Пиурией считают обнаружение при микроскопии с высоким разрешением ($\times 400$) 10 лейкоцитов в поле зрения в осадке, полученном при центрифугировании мочи, или в 1 мл нецентрифугированной мочи.

Активные лейкоциты (клетки Штернгеймера–Мальбина) в норме отсутствуют. «Живые» нейтрофилы проникают в мочу из воспалённой почечной паренхимы или из простаты. Обнаружение в моче активных лейкоцитов свидетельствует о воспалительном процессе в мочевой системе, но не указывает на его локализацию.

Эритроциты. В норме в осадке мочи отсутствуют, или единичные в препарате. При обнаружении в моче эритроцитов даже в небольшом количестве всегда необходимы дальнейшее наблюдение и повторные исследования. Наиболее частые причины гематурии — острый и хронический гломерулонефрит, пиелит, пиелостит, хроническая почечная недостаточность (ХПН), травма почек, мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, папилломы, опухоли, туберкулёз почек и мочевыводящих путей, передозировка антикоагулянтов, сульфаниламидов, уротропина.

Цилиндры. В норме в осадке мочи могут быть гиалиновые цилиндры (единичные в препарате). Зернистые, восковидные, эпителиальные, эритроцитарные, лейкоцитарные цилиндры и цилиндроиды в норме отсутствуют. Наличие цилиндров в моче (цилиндрурия) — первый признак реакции со стороны почек на общую инфекцию, интоксикацию или на наличие изменений в самих почках.

- Гиалиновые цилиндры состоят из белка, попадающего в мочу вследствие застойных явлений или воспалительного процесса. Появление гиалиновых цилиндров даже в значительном количестве возможно при протеинурии, не связанной с поражением почек (ортостатическая альбуминурия, застойная, связанная с физической нагрузкой, охлаждением). Часто гиалиновые цилиндры появляются при лихорадочных состояниях. Почти постоянно гиалиновые цилиндры обнаруживают при различных органических поражениях почек, как острых так и хронических. Параллелизма между выраженностью протеинурии и количеством цилиндров нет (зависит от pH мочи).

- Эпителиальные цилиндры представляют собой слущенные и «склеенные» друг с другом эпителиальные клетки канальцев. Наличие эпителиальных цилиндров указывает на поражение тубулярного аппарата. Они появляются при нефрозах, в том числе, как правило, в значительном количестве при некронефрозах. Появление этих цилиндров при нефритах указывает на вовлечение в патологический процесс канальцевого аппарата. Появление в моче эпителиальных цилиндров всегда указывает на патологический процесс в почках.
- Зернистые цилиндры состоят из эпителиальных клеток канальцев и образуются при наличии в эпителиальных клетках выраженной дегенерации. Клиническое значение их обнаружения такое же, как и эпителиальных цилиндров.
- Восковидные цилиндры обнаруживают при тяжёлых поражениях паренхимы почек. Чаще их выявляют при хронических болезнях почек (хотя они могут появиться и при острых поражениях).
- Эритроцитарные цилиндры образуются из скоплений эритроцитов. Их наличие свидетельствует о почечном происхождении гематурии (обнаруживают у 50–80% больных острым гломерулонефритом) [Рябов С.И. и др., 1979]. Следует иметь в виду, что эритроцитарные цилиндры наблюдают не только при воспалительных заболеваниях почек, но и при почечных паренхиматозных кровотечениях.
- Лейкоцитарные цилиндры наблюдают довольно редко, практически исключительно при пиелонефритах.
- Цилиндроида — нити слизи, происходящие из собирательных трубочек. Нередко появляются в моче в конце нефритического процесса, диагностического значения не имеют.

Соли и другие элементы. Выпадение солей в осадок зависит, в основном, от свойств мочи, в частности от её рН. Мочевая и гиппуровая кислота, мочекислые соли, кальция фосфат, сернокислый кальций выпадают в моче, имеющей кислую реакцию. Аморфные фосфаты, трипельфосфаты, нейтральный магния фосфат, кальция карбонат, кристаллы сульфаниламидов выпадают в моче, имеющей щелочную реакцию.

- **Мочевая кислота.** Кристаллы мочевой кислоты в норме отсутствуют. Раннее (в течение 1 ч после мочеиспускания) выпадение кристаллов мочевой кислоты в осадок свидетельствует о патологически кислой рН мочи, что наблюдают при почечной недостаточности. Кристаллы мочевой кислоты обнаруживают при лихорадке, состояниях, сопровождающихся повышенным распадом тканей (лейкозы, массивные распадающиеся опухоли, разрешающаяся пневмония), а также при тяжёлой физической нагрузке, мочекислом диатезе, употреблении исключительно мясной пищи. При подагре значительного выпадения кристаллов мочевой кислоты в моче не отмечают.
- **Аморфные ураты** — мочекислые соли, придают осадку мочи кирпично-розовый цвет. Аморфные ураты в норме единичные в поле зрения. В больших количествах они появляются в моче при остром и хроническом гломерулонефрите, ХПН, застойной почке, лихорадочных состояниях.
- **Оксалаты** — соли щавелевой кислоты, в основном оксалат кальция. В норме оксалаты единичные в поле зрения. В значительном количестве

ве их обнаруживают в моче при пиелонефрите, сахарном диабете, нарушении обмена кальция, после приступа эпилепсии, при употреблении в большом количестве фруктов и овощей.

- **Трипельфосфаты, нейтральные фосфаты, карбонат кальция** в норме отсутствуют. Появляются при циститах, обильном приёме растительной пищи, минеральной воды, рвоте. Эти соли могут вызвать образование конкрементов — чаще в почках, реже в мочевом пузыре.
- **Кислый мочекислый аммоний** в норме отсутствует. Появляется при цистите с аммиачным брожением в мочевом пузыре; у новорождённых и грудных детей в нейтральной или кислой моче; мочекислым инфаркте почек у новорождённых.
- **Кристаллы цистина** в норме отсутствуют; появляются при цистинозе (врождённое нарушение обмена аминокислот).
- **Кристаллы лейцина, тирозина** в норме отсутствуют; появляются при острой жёлтой дистрофии печени, лейкозах, оспе, отравлении фосфором.
- **Кристаллы ХС** в норме отсутствуют; их обнаруживают при амилоидной и липоидной дистрофии почек, эхинококкозе мочевых путей, новообразованиях, абсцессе почек.
- **Жирные кислоты** в норме отсутствуют; их выявляют редко при жировой дистрофии, распаде эпителия почечных канальцев.
- **Гемосидерин** (продукт распада Hb) в норме отсутствует, появляется в моче при гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом.
- **Гематоидин** (продукт распада Hb, не содержащий железа) в норме отсутствует, появляется при калькулёзном пиелите, абсцессе почек, новообразованиях мочевого пузыря и почек.

Бактерии в норме отсутствуют или их количество не превышает 2×10^3 в 1 мл. Бактериурия — не абсолютно достоверное свидетельство воспалительного процесса в мочевыводящей системе. Решающее значение имеет содержание микроорганизмов. Наличие в 1 мл мочи взрослого человека 10^5 микробных тел и более можно расценивать как косвенный признак воспалительного процесса в мочевых органах. Определение количества микробных тел выполняют в бактериологической лаборатории, при исследовании общего анализа мочи констатируется только сам факт наличия бактериурии (более подробно — см. раздел «Бактериоскопическое исследование осадка мочи»).

Грибы дрожжевые в норме отсутствуют; их обнаруживают при глюкозурии, антибактериальной терапии, длительном хранении мочи.

Простейшие в норме отсутствуют; довольно часто при исследовании мочи обнаруживают *Trichomonas vaginalis*.

Белок в суточном количестве мочи

У здоровых людей в суточном количестве мочи содержится 50–100 мг белка.

Обнаружение белка в моче (протеинурия) — один из наиболее важных и практически значимых признаков поражения почек и мочевыводящих путей, который может быть как изолированным, так и сочетаться с другими изменениями мочевого осадка в виде эритроцитурии, лейкоцитурии, цилиндрурии, бактериурии.

Содержание белка в отдельных порциях мочи, собранной в течение суток, может колебаться в значительных пределах. Для большинства здоровых людей характерна небольшая протеинурия в пределах 50 мг/сут, в то время как в популяции протеинурия достигает более существенных величин. Протеинурия в «норме» имеет негауссовский характер распределения (рис. 3-2), и верхняя граница протеинурии, равная 0,020–0,050 г/сут или до 0,033 г/л, имеет место у большинства здоровых людей, но не у всех. У незначительной части (10–15%) протеинурия может достигать 150 мг/сут. Кроме того, в клинической практике имеют значение особенности используемых методов, «захватывающих» различный спектр протеинов мочи. Общепринятыми методами (проба с сульфосалициловой кислотой для качественного определения, биуретовая реакция — для количественного) в моче здорового человека белок, как правило, не обнаруживают. Поэтому если в моче при проведении общего анализа мочи обычными методами обнаружены следы белка или концентрация его составляет 0,033 г/л, необходимо повторить анализ, поскольку даже минимальное количество должно настораживать в отношении возможного заболевания почек. В сомнительных случаях следует определять суточную потерю белка с мочой. Для выявления изменений белкового спектра мочи при патологических состояниях необходимо иметь представление не только о качественном, но и количественном составе белков в норме. Днём с мочой белка выделяется больше, чем ночью. Экскреция белка с мочой, превышающая 100–120 мг/сут, часто связана с заболеванием почек, что обуславливает необходимость проведения дальнейшего обследования пациента.

В моче здоровых людей обнаружено более двухсот белков, имеющих различное происхождение: одни фильтруются из плазмы крови, другие имеют почечное происхождение или секретируются эпителием мочевого тракта. При использовании современных методов исследования в норме в моче обнаруживают более 30 белков сыворотки крови. В моче также можно выявить различные тканевые белки, которые способны проходить через клубочек (попадают из поджелудочной железы, сердца, печени, Ag групп крови A и B, трансплантационные Ag и пр.). Часть белков попадает в мочу

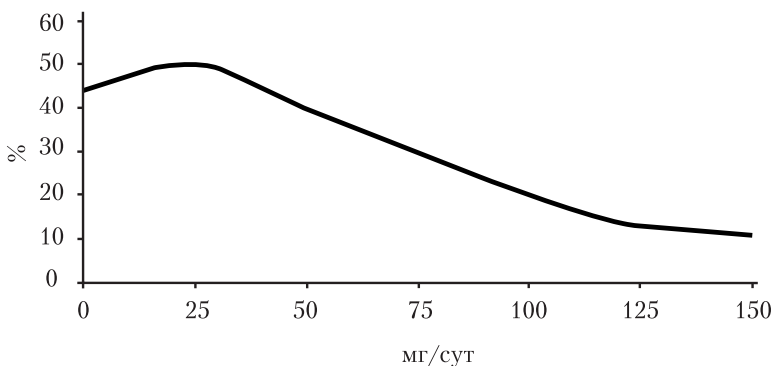


Рис. 3-2. Референтные величины суточной протеинурии

в результате нормальной тубулярной секреции или естественных процессов обновления почечной ткани: растворимый Ag гломерулярной базальной мембраны, урокалликреин, эритропоэтин. К белкам почечного происхождения относится и количественно преобладающий белковый компонент нормальной мочи — мукопротеин Тамма–Хорсфалла (в норме в моче 30–50 мг/сут), синтезируемый эпителиальными клетками восходящего отдела петли Хенле и начального сегмента дистальных извитых канальцев за исключением *macula densa*.

По патогенетическим механизмам развития различают клубочковую, тубулярную и смешанную протеинурии. Клубочковая протеинурия развивается вследствие структурного повреждения гломерулярных капилляров. К нарушению избирательной проницаемости гломерулярного фильтра приводят патологические иммунные (гуморальные, клеточные) реакции, дегенеративные и склерозирующие процессы. Тубулярная протеинурия возникает в результате нарушения канальцевой абсорбции (заболевания канальцев почек) нескольких фильтруемых в норме белков (у здорового человека они в дальнейшем реабсорбируются и катаболизируются эпителиальными клетками проксимальных канальцев). Кроме того, некоторые протеины секретируют в мочу клетки канальцев. Протеинурия может возникнуть вследствие избыточного образования некоторых белков (концентрация фильтруемого белка в плазме крови превышает способность канальцев реабсорбировать его, что наблюдают при парапротеинемиях — миеломной болезни, болезни лёгких цепей). С другой стороны, в ряде случаев протеинурия при парапротеинемиях может быть связана и с поражением клубочков (например, вследствие развития амилоидоза).

Тубулярный тип протеинурии характеризуется нарушением реабсорбции белков в проксимальных канальцах почек и преимущественной экскрецией с мочой низкомолекулярных протеинов (мол. масса до 40 000). В норме низкомолекулярные белки, профильтровавшиеся из плазмы крови, практически полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах. При тубулярных повреждениях реабсорбция низкомолекулярных белков в проксимальных канальцах почек снижается, что приводит к их повышенной экскреции с мочой. Тубулярная протеинурия обычно не превышает 2 г/1,73 м²/сут.

Повышение экскреции низкомолекулярных белков наблюдают и при гломерулонефритах (смешанный тип протеинурии), поскольку при высокой фильтрационной нагрузке альбумин снижает тубулярную реабсорбцию низкомолекулярных белков, конкурируя за общие транспортные механизмы. В качестве индикатора тубулярной протеинурии чаще всего используют определение в моче β_2 -микроглобулина (мол. масса 11 800), ретинолсвязывающего белка (мол. масса 21 000), α_1 -микроглобулина (мол. масса 27 000), цистатина С (мол. масса 13 000), а также исследуют активность ферментов мочи, имеющих почечное происхождение. Повышение альбуминурии при нормальной экскреции β_2 -микроглобулина характерно для клубочковой протеинурии, а преобладающая экскреция β_2 -микроглобулина — для канальцевой протеинурии. Впрочем, экскреция β_2 -микроглобулина с мочой возможна не только при повреждении почечных канальцев при различных заболеваниях почек, но и при онкологической патологии, миеломной болезни, лимфогранулематозе, болезни Крона, гепатитах и т.д.

Кроме того, существует большая вероятность получения ошибочных результатов исследования из-за влияний факторов преаналитического этапа на содержание этого белка.

Патологическая протеинурия может быть преренальной, ренальной и пост-ренальной.

- Преренальная, или «перегрузочная», протеинурия не связана с поражением почек, а возникает в результате ряда заболеваний или патологических состояний, сопровождающихся повышенным синтезом низкомолекулярных белков (с мол. массой 20 000–40 000), которые циркулируют в крови и фильтруются нормальными клубочками, но полностью не реабсорбируются (из-за их высокой концентрации в плазме). Наиболее часто перегрузочная протеинурия представлена лёгкими цепями Ig (белок Бенс-Джонса), миоглобином, Hb, лизоцимом и наблюдается при миеломной болезни, макроглобулинемии Вальдестрёма, внутрисосудистом гемолизе, рабдомиолизе, моноцитарном лейкозе и некоторых других заболеваниях.
- Ренальная протеинурия обусловлена поражением клубочков и/или канальцев почек. В зависимости от локализации патологического процесса в нефроне закономерно меняется состав и количество протеинов в моче. При преимущественном поражении клубочков почек в основном страдает процесс фильтрации, что приводит к гломерулярному типу протеинурии, который может быть связан с потерей полианионного слоя или с нарушением целостности гломерулярных базальных мембран. В первом случае через незаряженный барьер проходят низкомолекулярные белки, в том числе альбумин (3,6 нм), трансферрин (4 нм), но не IgG (5,5 нм); во втором случае в мочу попадают и крупномолекулярные белки. Способность повреждённого клубочкового барьера пропускать в мочу белковые молекулы различной молекулярной массы меняется в зависимости от степени и характера повреждения. По составу белков мочи выделяют три типа протеинурии: высокоселективный, селективный и неселективный. При высокоселективном типе в моче обнаруживают низкомолекулярные белковые фракции (до 70 000, в основном альбумин). При селективной протеинурии в моче выявляют белки как при высокоселективном типе, так и с мол. массой до 150 000, при неселективной протеинурии – с мол. массой 830 000–930 000. Для характеристики селективности протеинурии определяют индекс селективности, который рассчитывают как отношение клиренсов высокомолекулярных белков (чаще всего IgG) к низкомолекулярным (альбумину или трансферрину). Низкая величина этого отношения ($<0,1$) указывает на дефект фильтра, связанный с нарушением его способности задерживать заряженные молекулы (селективная протеинурия). Напротив, повышение индекса $>0,1$ свидетельствует о неселективном характере протеинурии. Таким образом, индекс селективности протеинурии отражает степень проницаемости клубочкового фильтрационного барьера для макромолекул. Это имеет важное диагностическое значение, так как селективная протеинурия характерна для пациентов с болезнью минимальных изменений и предполагает высокую чувствительность к терапии ГК. В то же время неселективная протеинурия связана с более грубыми изменениями базальной мембраны и возникает при различных

морфологических вариантах первично хронического гломерулонефрита (мембранозная нефропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз), вторичном гломерулонефрите и, как правило, свидетельствует о резистентности к ГК.

- Постренальная протеинурия обусловлена попаданием воспалительного экссудата, богатого белком, в мочу при заболеваниях мочевыводящих путей (цистит, простатит).

В зависимости от суточной потери белка выделяют следующие степени протеинурии [Ратнер М.Я., 1981].

- Слабо выраженная — экскреция белка 0,1–0,3 г/сут.
- Умеренная — экскреция белка 0,5–1 г/сут.
- Выявленная — экскреция белка 1–3 г/сут.
- Более высокие степени протеинурии расценивают как проявление нефротического синдрома.

Определение содержания белка в суточном количестве мочи даёт более полное представление о заболевании и должно быть обязательным при обследовании больных с любой патологией почек. Определение содержания белка в суточной моче позволяет врачу адекватно оценивать потери белка у пациента (и, соответственно, проводить их коррекцию), активность патологического процесса в почках и эффективность проводимого лечения.

Для определения достоверной величины протеинурии необходимо правильно собрать суточную мочу. В случае сомнений в достоверности сбора суточной мочи это легко проконтролировать, определив концентрацию креатинина в анализируемой моче. У женщин с нормальной мышечной массой выделение креатинина составляет 15–20 мг/(кг·сут), у мужчин — 20–25 мг/(кг·сут). Получение в результате расчётов величин ниже указанных, вне зависимости от количества доставленной на исследование мочи, свидетельствует о её неправильном сборе. В таких случаях результаты суточной протеинурии будут недостоверны (занижены).

Глюкозурический профиль

У здоровых людей глюкоза, попадающая в первичную мочу, почти полностью реабсорбируется в почечных канальцах и в моче общепринятыми методами не определяется. При повышении концентрации глюкозы в крови выше почечного порога (8,88–9,99 ммоль/л) она начинает поступать в мочу — возникает глюкозурия. Появление глюкозы в моче возможно в двух случаях: при значительном увеличении гликемии и при снижении почечного порога глюкозы (почечном диабете). Очень редко эпизоды умеренной глюкозурии возможны у здоровых людей после значительной алиментарной нагрузки продуктами с высоким содержанием углеводов.

Обычно определяют процентное содержание глюкозы в моче, что само по себе несёт недостаточную информацию, поскольку величина диуреза и, соответственно, истинные потери глюкозы с мочой могут широко варьировать. Поэтому необходимо высчитывать суточную глюкозурию или глюкозурию в отдельных порциях мочи.

У больных сахарным диабетом исследование глюкозурии проводят для оценки эффективности проводимого лечения и в качестве дополнительного критерия компенсации заболевания. Уменьшение суточной глюкозурии свидетельствует об эффективности лечебных мероприятий. Критерий ком-

пенсации сахарного диабета типа 2 — достижение аглюкозурии. При сахарном диабете типа 1 (инсулинозависимого) допускается потеря с мочой 20–30 г глюкозы в сутки.

Следует помнить, что у больных сахарным диабетом может значительно изменяться почечный порог глюкозы, что затрудняет использование данных критериев. Иногда глюкозурия сохраняется при стойкой нормогликемии, что не следует считать показанием к усилению гипогликемической терапии. С другой стороны, при развитии диабетического гломерулосклероза почечный порог глюкозы возрастает, и глюкозурии может отсутствовать даже при весьма выраженной гипергликемии.

Для подбора правильного режима введения противодиабетических препаратов целесообразно исследовать глюкозурию в трёх порциях мочи. Первую порцию собирают с 8 до 16 ч, вторую — с 16 до 24 ч и третью — с 0 до 8 ч следующего дня. В каждой порции определяют количество глюкозы (в граммах). На основании полученного суточного профиля глюкозурии увеличивают дозу противодиабетического препарата, максимум действия которого будет приходиться на период наибольшей глюкозурии [Медведев В.В., Волчек Ю.З., 1995]. Инсулин больным сахарным диабетом вводится из расчёта 1 ЕД на 4 г глюкозы (22,2 ммоль) в моче.

Следует помнить, что с возрастом почечный порог для глюкозы увеличивается, у пожилых людей он может составлять более 16,6 ммоль/л. Поэтому у пожилых людей исследование мочи на глюкозу для диагностики сахарного диабета неэффективно. Рассчитывать необходимую дозу инсулина по содержанию глюкозы в моче нельзя.

Проба Аддиса–Каковского

Референтные величины: эритроциты — $0\text{--}0,5 \times 10^6/\text{сут}$, лейкоцитов — до $2 \times 10^6/\text{сут}$, цилиндров — до $2 \times 10^4/\text{сут}$.

Для вычисления количества клеточных элементов, выделяемых с мочой за сутки, и истинного соотношения различных форм клеточных элементов проводят пробу Аддиса–Каковского. Исследование мочи по Аддису–Каковскому так же, как и проба по Нечипоренко, в клинической практике применяется с целью:

- выявления скрытой лейкоцитурии и гематурии и оценки их степеней;
- динамического наблюдения за течением заболевания;
- выяснения вопроса о преобладании лейкоцитурии или гематурии.

Выяснение степени преобладания лейкоцитурии или гематурии имеет важное значение при проведении дифференциального диагноза между гломерулонефритами и пиелонефритами. При хроническом пиелонефрите обычно значительно увеличивается содержание лейкоцитов в суточной моче (до $3\text{--}4 \times 10^7$ и более) и они преобладают над эритроцитами. Увеличение количества лейкоцитов в суточной моче чаще наблюдают в первой, воспалительной стадии хронического пиелонефрита, при развитии же второй, склеротической стадии пиурии уменьшается. Увеличение пиурии в этот период свидетельствует об обострении воспалительного процесса. Всегда необходимо помнить, что результаты исследования могут изменяться в связи со вторичной гематурией, вызванной мочекаменной болезнью, нередко сочетающейся с хроническим пиелонефритом. У больных с гломерулонефритами эритроциты в моче преобладают над лейкоцитами.

Проба Аддиса–Каковского может иметь некоторое значение для оценки функционального состояния почек при гипертонической болезни. При гипертонической болезни без артериолосклероза почек показатели пробы в норме; при присоединении выраженного артериолосклероза почек наблюдается диссоциация между содержанием лейкоцитов и эритроцитов в сторону увеличения последних, содержание лейкоцитов при этом остаётся нормальным.

Изменения основных показателей мочи при различных заболеваниях представлены в табл. 3-3.

Таблица 3-3. Показатели мочи при различных заболеваниях [Wallach J.M.D., 1996]

Заболевание	Показатели мочи				
	Объём, мл	Плотность, г/л	Протеинурия, г/сут	Количество эритроцитов, ×10 ⁶ /сут	Количество лейкоцитов, ×10 ⁶ /сут
Референтные величины	800–2000	1,003–1,030	0,05–0,100	0–0,5	0–2
Ортостатическая протеинурия	Н	Н	↑ (≤1)	Н	0–3
Гломеруло-нефрит:					
острый	↓	↑	↑ (0,5–5)	↑ (1–1000)	↑ (2–400)
латентный	В	В	↑ (0,1–2)	↑ (1–100)	↑ (2–20)
нефроз	↓	↑	↑ (4–40)	↑ (0,5–50)	↑ (20–1000)
терминальный	↑ или ↓	↓	↑ (1–7)	↑ (0,5–10)	↑ (2–50)
Пиелонефрит:					
острый	Н	Н	↑ (0,5–2)	↑ (0,5–1)	↑ (20–2000)
хронический	Н или ↓	Н или ↓	↑ (0,05–5)	↑ (0,5–1)	↑ (2–50)
туберкулёзный	В	В	↑ (0,1–3)	↑ (1–20)	↑ (2–50)
СКВ	В	Н или ↓	↑ (0,5–20)	↑ (1–100)	↑ (2–100)
Токсикоз беременных	↓	↑	↑ (0,5–10)	↑ (0,5–1)	↑ (2–5)
Злокачественная артериальная гипертензия	В	↓	↑ (1–10)	↑ (1–100)	↑ (2–200)
Доброкачественная артериальная гипертензия	Н или ↑	Н или ↓	↑ (0,1–1)	↑ (1–5)	
Застойная сердечная недостаточность	↓	↑	↑ (1–2)	↑ (0,5–1)	

Примечания: Н — норма; В — вариабельно; ↑ — повышение показателя; ↓ — снижение показателя.

Проба по Нечипоренко

Референтные величины при пробе по Нечипоренко: эритроциты — до 1000 в 1 мл мочи, лейкоциты — до 2000 в 1 мл мочи, цилиндры — до 20 в 1 мл мочи [Нечипоренко А.З., 1969]. Метод Нечипоренко наиболее широко используется в клинике для количественного определения содержания в моче лейкоцитов и эритроцитов. Для исследования берут разовую среднюю утреннюю порцию мочи, что даёт преимущество пробе Нечипоренко перед пробой>Addиса–Каковского, где необходимо собрать суточное количество мочи. Клиническая оценка результатов пробы такая же, как при пробе>Addиса–Каковского.

Проба по Зимницкому

Референтные показатели мочи при исследовании по Зимницкому:

- суточный диурез составляет 0,8–2 л или 65–80% выпитой жидкости за сутки;
- значительное колебание в течение суток количества мочи в отдельных порциях (40–300 мл) и её плотности (1,008–1,025 г/л);
- дневной диурез преобладает над ночным (2:1);
- плотность хотя бы в одной порции не ниже 1,020–1,022 г/л.

Проба позволяет исследовать концентрационную функцию почек. Больной остаётся на обычном режиме питания, но учитывает количество выпитой жидкости. После опорожнения мочевого пузыря в 6 ч утра через каждые 3 ч собирают мочу в отдельные банки в течение суток, всего 8 порций. При исследовании мочи по Зимницкому основным является учёт колебаний плотности в отдельных порциях мочи. Если она остаётся на низком уровне, несмотря на перерывы в приёме пищи и жидкости, то это указывает на нарушение способности почек концентрировать мочу. Если плотность остаётся на обычном уровне или её колебания не превышают 0,007 г/л после приёмов жидкости, это говорит об утрате почками способности к разведению. При различных заболеваниях в пробе по Зимницкому могут быть выявлены следующие отклонения.

- При сопоставлении суточного диуреза с количеством выпитой жидкости может оказаться, что в течение суток с мочой выводится не 3/4 (65–80%) выпитой жидкости, а значительно большее или, наоборот, меньшее её количество. Увеличение диуреза по сравнению с объёмом выпитой жидкости наблюдают при схождении отёков, уменьшение — при нарастании отёков (вне зависимости от их причины) и вследствие усиленного потоотделения.
- Дневной диурез и ночной диурез одинаковы, или даже ночной диурез больше дневного (никтурия). Не обусловленное приёмом жидкости в ночное время увеличение ночного диуреза может возникать как при способительная реакция при ограничении концентрационной функции почек, а также при сердечной недостаточности.
- Плотность мочи во всех порциях может оказаться низкой, а колебания её в отдельных порциях в течение суток будут меньше 0,012–0,016, то есть может быть выявлена изостенурия.

Изостенурия — важнейший признак почечной недостаточности и может быть у больных с хроническим гломерулонефритом, хроническим пиело-

нефритом, иногда у больных с гипертонической болезнью. При амилоидном (или амилоидно-липидном) нефрозе концентрационная функция почек длительное время может оставаться ненарушенной, изостенурия появляется при развитии амилоидно-сморщенной почки. Изостенурия может возникнуть при гидронефрозе и выраженном поликистозе. Это более ранний признак почечной недостаточности, чем нарастание креатинина и мочевины крови, она возможна при их нормальном содержании в крови. Необходимо помнить, что низкая плотность мочи и малые её колебания в течение суток могут зависеть от внепочечных факторов. Так, при наличии отёков колебания плотности могут быть уменьшены. Плотность мочи в этих случаях (при отсутствии почечной недостаточности) бывает высокой; гипостенурия наблюдается только в период схождения отёков (в частности, при применении мочегонных). При длительном соблюдении безбелковой и бессолевой диеты плотность мочи также может оставаться низкой в течение суток.

Низкую плотность мочи с малыми колебаниями (1,000–1,001) с редкими подъёмами до 1,003–1,004 наблюдают исключительно при несахарном диабете, она не возникает ни при каких других заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек, протекающих с недостаточностью их концентрационной функции. Никтурия иногда может быть обусловлена гипертрофией простаты различной этиологии.

Повышение плотности мочи во всех порциях вызывают гиповолемические состояния, мочекислый диатез.

Белок Бенс–Джонса в моче

У здоровых людей белок Бенс–Джонса в моче отсутствует. Приблизительно в 20% случаев множественной миеломы опухолевые клетки синтезируют только лёгкие цепи Ig. Из-за низкой молекулярной массы они быстро удаляются из кровотока и не могут быть обнаружены в сыворотке крови. Однако их можно выявить в моче. Лёгкие цепи Ig, которые осаждаются при нагревании мочи до температуры 45–55 °С известны как белок Бенс–Джонса. Белок Бенс–Джонса находят в моче при парапротеинемиях (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрёма, некоторые формы ретикулёзов и лимфаденозов).

Бактериоскопическое исследование осадка мочи

Бактериурия — обнаружение бактерий в моче. Бактериоскопическое исследование мочи даёт минимальную клиническую информацию для диагностики инфекций мочевыводящих путей, поэтому используют культуральные методы. Последние позволяют не только установить вид возбудителя, но и определить бактериальное число (количество патогенов в 1 мл мочи). Асимптоматической бактериурией считают обнаружение $\geq 10^5$ микробных тел одного и того же микроорганизма в 1 мл мочи в 2 последовательных анализах, проведённых с интервалом более 24 ч. Клинически значимой бактериурией согласно «Рекомендациям Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин» у взрослых считают:

- $\geq 10^3$ микробных тел в 1 мл средней порции мочи у женщин с острым неосложнённым циститом;

- $\geq 10^4$ микробных тел в 1 мл средней порции мочи у женщин с острым неосложнённым пиелонефритом;
- $\geq 10^5$ микробных тел в 1 мл средней порции мочи у женщин или $\geq 10^4$ микробных тел в 1 мл средней порции мочи у мужчин (или в моче, полученной с помощью катетера у женщин) с осложнённой инфекцией мочевыводящих путей (острый цистит и пиелонефрит);
- любое количество бактерий в моче, полученной путём надлобковой пункции мочевого пузыря.

Культуральное исследование мочи с определением бактериального числа не относится к обязательным методам исследования у женщин с неосложнённым циститом. Оно показано вместе с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам при сохранении симптомов цистита или их рецидивах в течение 2 нед. Культуральное исследование мочи необходимо выполнять пациентам с острым пиелонефритом.

Бактериологическая диагностика инфекций мочевыводящих путей у беременных имеет свои особенности. У большинства женщин бактериурия возникает ещё до беременности. У 20–40% женщин с асимптоматической бактериурией во время беременности развивается острый пиелонефрит. Частота ложноположительных результатов однократного культурального исследования средней порции мочи может достигать 40%. В связи с этим всем женщинам с положительным результатом бактериологического исследования необходимо проводить повторный посев мочи через 1–2 нед, уделив особое внимание туалету наружных половых органов перед мочеиспусканием. После завершения лечения культуральное исследование мочи проводят спустя 1–4 нед, а также повторно перед родами.

У детей диагноз инфекции мочевыводящих путей устанавливают на основании следующих критериев.

- При посеве мочи из мочеприёмника значимым считается только отрицательный результат.
- Обнаружение любого количества бактерий в моче, полученной с помощью надлобковой пункции мочевого пузыря.
- Обнаружение в моче коагулазонегативных стафилококков в количестве ≥ 300 КОЕ/мл.
- Обнаружение в моче, полученной с помощью катетера, бактерий в количестве 10^4 – 10^5 КОЕ/мл.
- При исследовании средней порции мочи: обнаружение патогенов в количестве 10^4 КОЕ/мл у пациентов с симптомами инфекции мочевыводящих путей или 10^5 КОЕ/мл в 2 образцах мочи, взятых с интервалом более 24 ч у детей без симптомов инфекции мочевыводящих путей.
- Значимая пиурия; обнаружение 10 лейкоцитов в 1 мл мочи в сочетании с содержанием бактерий 10^5 – 10^4 КОЕ/мл в моче, полученной с помощью катетера, у детей с лихорадкой позволяет провести дифференциальный диагноз между инфекцией и контаминацией.
- Обнаружение N-ацетил- β -глюкозаминидазы в моче — маркёр повреждения почечных канальцев; содержание её повышается и при пузырно-мочеточниковом рефлюксе.

Для выявления в моче микобактерий туберкулёза проводят бактериоскопическое исследование с окраской мазков из осадка по Цилю–Нильсену.

Обнаружение в моче туберкулёзных палочек — наиболее достоверный признак туберкулёза почек. При исключении у мужчин туберкулёза предстательной железы обнаружение в моче туберкулёзных палочек следует расценивать как указание на наличие в почке хотя бы мельчайших, «субклинических» очагов туберкулёза. При подозрении на туберкулёзный процесс в почках, но при отрицательном бактериоскопическом исследовании необходимо бактериологическое исследование мочи — её трехкратный посев на микобактерии туберкулёза.

Химический состав мочевых камней

У здоровых людей мочевые камни в моче не обнаруживают. Камни мочевыводящих путей — нерастворимые компоненты мочи различного химического состава. Возникновение нерастворимых образований происходит по схеме: перенасыщенный раствор (некристаллическая форма) → образование мелких кристаллов (процесс нуклеации) → возникновение крупных кристаллов и даже их агрегатов (рост кристаллов и их конгломерация).

Образованию мелких кристаллов способствует так называемая эпитаكتическая индукция, основанная на сходстве формы составляющих кристаллизованного раствора, вне зависимости от их химического состава. Например, кристаллы мочевой кислоты, оксалата и фосфата кальция, обладающие сходной формой, при взаимном влиянии облегчают процесс возникновения камней. Кроме соединений, облегчающих процесс возникновения кристаллов (промоторы), существуют вещества, которые препятствуют этому процессу (ингибиторы). К ним относятся пирофосфаты, АТФ, цитрат, гликозаминогликаны (особенно гепарин, гиалуроновая кислота и дерматансульфат).

При исследовании мочевых камней отмечают в первую очередь их величину, далее цвет, свойства поверхности, твердость, вид поперечных распилов.

Чаще всего выявляют следующие типы камней.

- Оксалатовые камни (из щавелевокислого кальция), на них приходится до 75% случаев камней, образуемых солями кальция. Они или мелкие и гладкие, или же большого размера (до нескольких сантиметров) и имеют крупнобугорчатую поверхность. В последнем случае они имеют сложный химический состав, причём оксалаты образуют только поверхностные слои. По сравнению с другими камнями они отличаются наибольшей твердостью. Наиболее частая причина возникновения оксалатовых камней — повышенное выделение кальция с мочой, что может быть обусловлено повышенной резорбцией кальция в кишечнике, нарушением его фильтрации и резорбцией в почках или нераспознанным гиперпаратиреозом. В этих случаях на фоне гиперкальциемии повышенное поступление оксалатов с пищей создаёт дополнительные благоприятные условия для образования камней. Повышенное количество оксалатов в организме может образовываться при передозировке витамина С (более 3–4 г/сутки). Кристаллы оксалата кальция могут образовываться и у больных подагрой (индукцию вызывают кристаллами урата натрия). Избыточное образование оксалатов в организме вследствие врождённой недостаточности ферментов, катализирующих дезаминирование глицина и тем самым приводящих к увеличению содержания оксалатов в крови, наблюдают крайне редко.

- Уратовые камни (из мочекислых солей и мочево́й кислоты), на них приходится до 10% случаев мочекаменной болезни. Величина и форма их очень различные. Камни мочево́го пузыря могут иметь размер от горошины до гусиного яйца. В почке они могут заполнить всю почечную лоханку. Цвет уратовых камней обычно серовато-жёлтый, жёлто-коричневый или красно-коричневый, поверхность иногда гладкая, чаще же шероховатая или мелкобугорчатая. Они очень тверды и режутся с трудом. На поперечном разрезе видны мелкие различно окрашенные концентрические слои. Причины возникновения уратовых камней различны: избыточное образование мочево́й кислоты в организме, повышенное поступление пуринов с пищей, при подагре, особенно в тех случаях, когда в терапевтических целях назначают вещества, препятствующие обратной резорбции мочево́й кислоты в почечных канальцах. Возникновению камней способствуют кислые значения pH мочи и её небольшое количество. Существует 4 типа мочекисло́го уролитиаза.
 - Идиопатический, при котором у больных концентрация мочево́й кислоты в сыворотке крови и моче нормальная, но постоянно понижена pH мочи; к этому типу относят и пациентов с хронической диареей, илеостомами, а также получающие ЛС, подкисляющие мочу.
 - Гиперурикемический, у пациентов с подагрой, миелопролиферативными заболеваниями и синдромом Леша-Найена. Примерно у 25% пациентов с симптомами подагры обнаруживают камни мочево́й кислоты, а 25% пациентов с камнями мочево́й кислоты страдают подагрой. Если суточная экскреция мочево́й кислоты у больного подагрой превышает 1100 мг, частота уролитиаза составляет 50%. Кроме того, повышение концентрации мочево́й кислоты в крови и моче возможно у больных, получающих химиотерапию по поводу новообразований.
 - При хронической дегидратации. Концентрированная кислая моча характерна для больных с хронической диареей, илеостомами, воспалительными заболеваниями кишечника или при повышенном потоотделении.
- Гиперурикозурический без гиперурикемии, наблюдают у пациентов, получающих урикозурические препараты (салицилаты, тиазиды, пробенецид) или питающихся продуктами, богатыми пуринами (мясо, сардины).
- Фосфатные камни (из фосфата кальция и трипельфосфата). Кристаллы фосфатов кальция выявляют редко, приблизительно в 5% случаев. Они могут достигать значительной величины, цвет их желтовато-белый или серый, поверхность шероховатая, как бы покрытая песком, консистенция мягкая, довольно ломкая, поверхность распила кристаллическая. Обычно они образуются вокруг мелкого мочекисло́го камня или инородного тела. Причины их возникновения во многом такие же, как и уратовых камней.
- Цистиновые камни выявляют редко, в 1–2% случаев мочекаменной болезни. Цистиновые камни могут достигать значительной величины, цвет их белый или желтоватый, поверхность гладкая или шероховатая, консистенция мягкая, как воск, поверхность распила кажется кристаллической. Цистиновые камни появляются при врождённом нарушении

резорбции цистина в клетках проксимальных канальцев почек. Наряду с цистином нарушается резорбция лизина, аргинина и орнитина. Цистин — наименее растворимая аминокислота из всех перечисленных, поэтому его избыточное количество в моче сопровождается образованием гексагональных кристаллов (диагностический признак цистинурии).

- Инфекционные (струвитные) камни обнаруживают относительно часто, в 15–20% случаев мочекаменной болезни (у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин). Струвитный камень состоит преимущественно из аммония и магния фосфата, их образование свидетельствует о наличии на момент исследования или существовавшей ранее инфекции, вызванной бактериями, расщепляющими мочевины (наиболее часто — *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*). Ферментативное расщепление мочевины посредством уреаз приводит к повышению концентрации бикарбонатов и аммония, что способствует повышению pH мочи выше 7. При щелочной реакции моча перенасыщается магнием, аммонием, фосфатами, что приводит к формированию камней. Струвитные камни образуются только при щелочной реакции мочи (pH более 7). Приблизительно 60–90% коралловидных камней являются струвитными.

Установление химического состава мочевых камней позволяет лечащему врачу ориентироваться в подборе диеты больному мочекаменной болезнью. Высокое потребление белка с пищей (1–1,5 г/кг в день) может увеличить содержание в моче сульфатов и мочевой кислоты. Высокие концентрации сульфатов и мочевой кислоты способны содействовать образованию оксалатных камней. Сульфаты вызывают ацидоз, который уменьшает содержание цитрата в моче. Приём препаратов кальция, рекомендуемый для предупреждения и лечения остеопороза, может привести к гиперкальциурии. Высокое содержание оксалатов в пище усиливает кристаллурию оксалатов кальция. Всё это необходимо учитывать при подборе диеты, так как только правильное питание способствует восстановлению обмена веществ.

Камни мочевой кислоты отличаются от всех других камней мочевых путей тем, что они могут растворяться при соответствующей диете и применении терапевтических средств. Задачи лечения заключаются в повышении pH мочи, увеличении её объёма и уменьшении выделения с ней мочевой кислоты. При уратурии больному рекомендуют исключить продукты, способствующие образованию мочевой кислоты (мозги, почки, печень, мясные бульоны). Помимо этого необходимо строго ограничить потребление мяса, рыбы, растительных жиров, которые сдвигают pH мочи в кислую сторону (при наличии уратов pH мочи составляет 4,6–5,8), а так как у таких больных количество цитратов в моче снижено, то это способствует кристаллизации мочевой кислоты. Необходимо помнить, что резкий сдвиг pH мочи в основную сторону ведёт к выпадению солей фосфатов, которые, обволакивая ураты, затрудняют их растворение.

При оксалатовых камнях необходимо ограничить приём продуктов с повышенным содержанием солей щавелевой кислоты (морковь, зелёная фасоль, шпинат, помидоры, сладкий картофель, корень ревеня, клубника, грейпфрут, апельсины, какао, клюквенный сок, сок малины, чай). Помимо ограничений в диете назначают соли магния, которые связывают оксалаты в кишечнике и ограничивают их всасывание.

При фосфатурии и фосфатных камнях моча имеет основную реакцию. Для изменения основной реакции мочи в кислую назначают препараты аммония хлорида, аммония цитрата, метионин и др. (под контролем рН мочи).

У многих пациентов можно предотвратить развитие цистиновых камней и даже растворить их. Для уменьшения концентрации цистина следует выпивать 3–4 л жидкости в день. Кроме того, мочу нужно ощелачивать, так как цистин лучше растворяется в щелочной моче. Если цистиновые камни образуются или увеличиваются в размерах, несмотря на приём большого количества жидкости и ощелачивающую терапию, следует назначать препараты, связывающие цистин и формирующие более растворимый цистеин (пеницилламин и др.).

Для предотвращения формирования и роста струвитных камней необходима рациональная терапия инфекций мочевых путей. Следует отметить, что бактерии присутствуют на поверхности камня и могут сохраняться там даже после завершения курса антибиотикотерапии и исчезновения возбудителя в моче. После прекращения терапии бактерии вновь попадают в мочу и вызывают рецидив заболевания. Пациентам с некупируемыми инфекционными процессами в мочевыводящих путях назначают ингибиторы уреазы, которые блокируют соответствующий фермент бактерий, что приводит к подкислению мочи и растворению камней.

Стаканные пробы

При проведении стаканых проб исследуются 2 или 3 порции мочи, полученные последовательно при однократном мочеиспускании. Перед пробой больной не должен мочиться в течение 3–5 ч. При двухстаканной пробе больной собирает мочу в 2 сосуда: в 1-м должно быть 100 мл мочи, во 2-м — остальной объём. При трёхстаканной пробе мочу собирают в 3 сосуда: в 1-й — начальную порцию, во 2-й — среднюю, в 3-й — конечную.

Стаканные пробы широко используют в урологической практике, особенно у мужчин. Они оказывают существенную помощь в установлении локализации патологического процесса. Наличие патологических примесей (лейкоциты, эритроциты) только в 1-й порции указывает, что их источник в мочеиспускательном канале (уретрит, повреждение уретры, опухоль). Патологические примеси обнаруживают примерно в одинаковом количестве во всех порциях мочи при локализации процесса в почке или мочеточнике, а также в мочевом пузыре, если они поступают в мочу из очага поражения постоянно (например, при кровотокающей опухоли мочевого пузыря). Если лейкоциты, гной, слизь или кровь (эритроциты) обнаруживают только в последней порции мочи, есть основания предполагать локализацию очага в мочевом пузыре или в предстательной железе.

Трёхстаканную пробу иногда дополняют массажем предстательной железы и семенных пузырьков. Больной мочится в первые два сосуда, оставляя часть мочи в мочевом пузыре. После этого делают массаж предстательной железы, и больной заполняет мочой 3-й сосуд. Изменения в последней порции мочи (после массажа предстательной железы или семенных пузырьков) указывает на воспалительный процесс в этих органах.

В табл. 3–4 приведены наиболее характерные изменения в моче при различных воспалительных заболеваниях мочепоолового тракта.

Таблица 3-4. Признаки воспалительных заболеваний мочеполового тракта

Признак	Бессимптомная бактериурия	Негоно-кокковый уретрит	Острый цистит	Острый простатит	Хронический простатит	Пиелонефрит
Лейкоцит-урия	—	+*	+	+**	+***	+
Гемат-урия	—	—	+/-	—	—	+/-
Цилиндр-урия	—	—	—	—	—	+/-
Бактери-урия	+	+/-*	+/-	+/-**	+/-***	+
	($\geq 10^5$)	($> 10^2$)	($\geq 10^2$)	($\geq 10^2$)	($\geq 10^3$)	($\geq 10^4$)

Примечание: * — преимущественно в первой порции мочи при трёхстаканной пробе; ** — в первой и средней порциях мочи при трёхстаканной пробе; *** — в простатическом секрете и третьей порции мочи при трёхстаканной пробе.

Жидкости серозных полостей

Общеклиническое исследование жидкости из плевральной полости и полости перикарда

Внутренние полости организма — грудная и полость перикарда — покрыты серозными оболочками. Эти оболочки состоят из двух листков: наружного и внутреннего. Между серозными листками присутствует небольшое щелевидное пространство, образующее так называемую серозную полость. Серозные оболочки состоят из соединительнотканной основы и покрывающих её клеток мезотелия. Эти клетки выделяют небольшое количество серозной жидкости, которая увлажняет соприкасающиеся поверхности листков. В норме между серозными листками полость практически отсутствует. Она образуется при различных патологических процессах, связанных с накоплением жидкости. Жидкости в серозных полостях, скапливающиеся при общих или местных нарушениях кровообращения, называются трансsudатами. Жидкости воспалительного происхождения называются экссудатами. Основные признаки транссудатов и экссудатов приведены в табл. 3-5.

Исследование содержимого серозных полостей способствует решению следующих задач.

- Определение характера исследуемого выпота (экссудат или транссудат, то есть образуется ли вследствие воспаления серозной оболочки или связан с нарушением кровообращения общего или местного характера).
- Определение характера и этиологии воспаления в случаях воспалительного происхождения выпота.

В клинической практике выделяют следующие виды экссудатов.

Серозные и серозно-фибринозные экссудаты прозрачные, лимонно-жёлтого цвета, содержат белок (30–40 г/л) и небольшое количество клеточных элементов. Чаще всего их выявляют при туберкулёзных плевритах

и перитонитах, пара- и метапневмонических плевритах и при сравнительно редких плевритах ревматической этиологии. Клеточный состав при туберкулёзном плеврите в первые дни заболевания представлен лимфоцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками, нередко преобладают нейтрофилы. В последующем обычно доминируют лимфоциты.

При острых нетуберкулёзных плевритах в серозном экссудате в разгар заболевания обычно преобладают нейтрофилы; позже постепенно начинают преобладать лимфоциты. Следует отметить, что при ревматизме серозный (серозно-фибринозный) экссудат никогда не переходит в гнойный. Нагноение экссудата почти всегда говорит о его неревматическом происхождении. Серозные экссудаты без примеси фибрина выявляют очень редко, в основном при ревматических серозитах.

Таблица 3-5. Дифференциально-диагностические признаки экссудатов и трансудатов

Исследования	Трансудаты	Экссудаты
Относительная плотность	Обычно ниже 1,015; редко (при сдавлении крупных сосудов опухолью) выше 1,013–1,025	Не ниже 1,015, обычно 1,018
Свёртывание	Не свёртывается	Свёртывается
Цвет и прозрачность	Почти прозрачен, лимонно-жёлтого или светло-жёлтого цвета	Серозные экссудаты по виду не отличаются от трансудатов, остальные виды экссудатов мутные, цвет различен
Реакция Ривальты	Отрицательная	Положительная
Содержание белка, г/л	5–25	30–50 (в гнойных — до 80 г/л)
Отношение концентрации белка в выпоте/сыворотке крови	Менее 0,5	Более 0,5
ЛДГ	Менее 200 МЕ/л	Более 200 МЕ/л
Отношение ЛДГ в выпоте/сыворотке крови	Менее 0,6	Более 0,6
Отношение концентрации ХС в выпоте/сыворотка крови	Менее 0,3	Более 0,3
Цитологическое исследование	Клеточных элементов мало, обычно мезотелиальные клетки, эритроциты, иногда преобладают лимфоциты, после повторных пункций иногда эозинофилы	Клеточных элементов больше, чем в трансудатах. Количество клеточных элементов, их виды и состояние зависят от этиологии и фазы воспалительного процесса

Серозно-гнойные и гнойные экссудаты. Мутные, жёлтого или жёлто-зелёного цвета, с рыхлым сероватым осадком, гнойные экссудаты могут быть густой консистенции. Содержат большое количество нейтрофилов, детри-

та, жировые капли и почти всегда обильную микрофлору. Обнаруживают при гнойных плевритах, перитонитах и перикардитах. В гнойных экссудатах всегда преобладают нейтрофилы, содержание белка до 50 г/л.

Гнилостные (ихорозные) экссудаты. Мутные, имеют бурый или буро-зелёный цвет, обладают неприятным запахом индола и скатола или сероводорода. Результаты микроскопического исследования гнилостного экссудата аналогичны наблюдаемым при гнойном экссудате. Гнилостные (ихорозные) экссудаты наблюдаются при вскрытии в плевру гангренозных очагов лёгкого или средостения, при метастазировании в плевру гнилостной инфекции из газовых флегмон других областей тела, как осложнение торакальных ранений.

Геморрагические экссудаты. Мутные, красноватого или буро-коричневого цвета, содержат много эритроцитов, присутствуют нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты. Концентрация белка более 30 г/л. Чаше геморрагические экссудаты наблюдают при злокачественных новообразованиях, при туберкулёзе плевры, перикарда и брюшины, травмах и огнестрельных ранениях грудной клетки и геморрагических диатезах. Геморрагическим может быть плевральный экссудат у больного с инфарктом лёгкого, обычно протекающим с перифокальной пневмонией. В таких случаях обнаружение геморрагического характера экссудата имеет значение для диагностики инфаркта лёгкого, который может маскироваться выпотом. В период рассасывания геморрагического экссудата обнаруживают эозинофилы, макрофаги, мезотелиальные клетки.

Хилёзные экссудаты. Мутные, молочного цвета, который обусловлен присутствием большого количества жира. Под микроскопом определяют капельки жира, много эритроцитов и лимфоцитов, возможно присутствие нейтрофилов. Появление хилёзных экссудатов связано с повреждением лимфатических сосудов и истечением лимфы в полость брюшины или плевральную полость; их выявляют при ранениях и злокачественных новообразованиях (в частности, при раке поджелудочной железы). Количество белка в среднем 35 г/л. Значительно реже наблюдают хилусоподобные экссудаты, при которых жир в плевральном выпоте образуется за счёт гнойного распада клеточных элементов, в них много клеток с признаками жирового перерождения и жирового детрита. Такие экссудаты образуются вследствие хронического воспаления серозных полостей.

Бактериоскопическое исследование жидкости из плевральной полости и полости перикарда

Бактериоскопическое исследование плевральной жидкости включает в себя окраску мазков по Цилю–Нильсену. Появление в плевральной жидкости туберкулёзных палочек — наиболее достоверный признак туберкулёза плевры. Микобактерии при туберкулёзных плевритах обнаруживают в экссудате сравнительно редко. При подозрении на туберкулёзный процесс в плевре, но при отрицательном бактериоскопическом исследовании необходимо бактериологическое исследование плевральной жидкости на микобактерии туберкулёза.

Обнаружение в жидкости из перикарда туберкулёзных палочек — наиболее достоверный признак туберкулёза перикарда. Туберкулёзные микобактерии при туберкулёзных перикардитах обнаруживаются в экссудате сравнительно редко.

Общеклиническое исследование жидкости из брюшной полости

У здоровых людей в брюшной полости между листками брюшины содержится незначительное количество жидкости. При ряде заболеваний (цирроз печени, сердечная недостаточность) количество асцитической жидкости может быть значительным и достигать нескольких литров, такая жидкость относится к трансудатам и имеет все его признаки. Геморрагический экссудат обнаруживают при раковых и, реже, туберкулёзных перитонитах, травмах, ущемлённых грыжах, геморрагических диатезах, меланосаркомах брюшины, иногда циррозах печени. В случаях перфорации кишечника, жёлчного пузыря содержимое брюшной полости может содержать примесь жёлчи.

Для дифференциальной диагностики асцита, обусловленного злокачественными новообразованиями, и асцита при хронических заболеваниях печени используют градиент альбумина (разница между концентрацией альбумина в сыворотке крови и таковой в асцитической жидкости). Если он ниже 1,1, то в более чем 90% случаев асцит связан с канцероматозом или туберкулёзом брюшины, панкреатитом или заболеваниями желчевыводящих путей, нефротическим синдромом, инфарктом кишки или кишечной непроходимостью, серозитом. Градиент альбумина почти всегда выше 1,1 при циррозе печени, алкогольном гепатите, массивных метастазах в печени, фульминантной печёночной недостаточности, портальном тромбозе, сердечной недостаточности, жировом гепатозе беременных, микседеме.

Общее количество лейкоцитов в асцитической жидкости при хронических заболеваниях печени менее 300 клеток в 1 мкл (в 50% случаев), нейтрофильные лейкоциты составляют менее 25% (в трети случаев).

При перитонитах инфекционной этиологии общее количество лейкоцитов более 500 клеток в 1 мкл (чувствительность более 80%, специфичность — 98%), нейтрофильные лейкоциты составляют более 50%.

При микроскопическом исследовании эритроциты выявляют при туберкулёзном перитоните, тромбозе вен портальной системы и мезентериальных сосудов, злокачественных опухолях брюшины, травматических повреждениях. Большое количество лейкоцитов бывает при гнойных перитонитах, большое количество лимфоцитов — при хроническом туберкулёзном перитоните. Присутствие атипических клеток, особенно в виде скоплений, характерно для новообразований брюшины. Особенности асцитической жидкости при различных заболеваниях приведены в табл. 3-6.

Критерии диагностики проникающих абдоминальных ранений по данным перитонеального лаважа:

- количество эритроцитов более 10 000 в 1 мкл (более 5000 в 1 мкл для огнестрельных ранений);
- количество лейкоцитов более 500 в 1 мкл или наличие жёлчи, кала, или бактерий при окраске по Граму.

Критерии диагностики тупых абдоминальных травм по данным перитонеального лаважа:

- количество эритроцитов более 100 000 в 1 мкл;
- количество лейкоцитов менее 500 в 1 мкл;
- активность α -амилазы выше верхней границы нормы более чем в 2 раза.

Таблица 3-6. Особенности асцитической жидкости при различных заболеваниях

Заболевание	Внешний вид	Концентрация белка, г/л	Градиент альбумина	Клеточный состав	
				Содержание эритроцитов более 10 000 в 1 мкл	Лейкоциты и мезотелиоциты в 1 мкл
Цирроз печени	Бледно-жёлтая или с примесью жёлчи	<25 (в 95% случаев)	>1,1	В 1% случаев	<250 (в 90%); преимущественно мезотелиоциты
Опухоли	Бледно-жёлтая, геморрагическая, муцинозная или хилёзная	>25 (в 75% случаев)	<1,1	В 20% случаев	>1000 (в 50%); разные клетки
Туберкулёзный перитонит	Прозрачная, мутная, геморрагическая или хилёзная	>25 (в 50% случаев)	<1,1	В 7% случаев	>1000 (в 70%); обычно >70% лимфоцитов
Бактериальный перитонит	Мутная или гнойная	Если гнойная — >25	<1,1	Нетипично	Преимущественно нейтрофилы
Сердечная недостаточность	Бледно-жёлтая	15–53	>1,1	В 10% случаев	<1000 (в 90%); чаще всего мезотелиоциты, макрофаги
Нефротический синдром	Бледно-жёлтая или хлещная	<25 (в 100% случаев)	>1,1	Нетипично	<250; мезотелиоциты, макрофаги
Панкреатит, ложная киста поджелудочной железы	Мутная, геморрагическая или хилёзная	Различно, чаще >25	<1,1	Возможно	Различен

Критерии наличия мочи в брюшной полости (при наличии фистул мочевого тракта) — концентрации мочевины и креатинина в асцитической жидкости более чем в 2 раза выше, чем в сыворотке крови.

Синовиальная жидкость

Общеклиническое исследование синовиальной жидкости

Общеклиническое исследование жидкости из сустава включает в себя определение физико-химических свойств жидкости и микроскопическое исследование клеточных элементов. Референтные показатели синовиальной жидкости представлены в табл. 3-7.

Таблица 3-7. Референтные показатели синовиальной жидкости

Показатель	Характеристика
Цвет	Бесцветная
Прозрачность	Прозрачная
Белок	Нет
Лейкоциты, в 1 мкл	<200
Нейтрофилы, %	<25

Исследование синовиальной жидкости играет важную роль в выяснении характера процесса в поражённом суставе. Показания к пункции суставов: моноартрит неясной этиологии, неприятные ощущения в поражённом суставе (при установленном диагнозе), необходимость контроля эффективности лечения при инфекционном артрите, для дифференциальной диагностики артрита и артроза, поскольку от этого зависит выбор программы дальнейшего обследования и лечения больного. Показатели синовиальной жидкости при артрите и артрозе представлены в табл. 3-8.

Таблица 3-8. Изменения синовиальной жидкости при артрите и артрозе

Признак	Артрит	Артроз
Количество клеток	>10 000 в 1 мкл	<400 в 1 мкл
Доминирующий тип клеток	Полинуклеары, плазмоциты	Лимфоциты, моноциты, плазмоциты
Фагоциты	6–80% и выше	Меньше 5%
Концентрация белка	Значительно повышена (>6 г%)	Умеренно повышена (<4 г%)

В клинической практике наиболее часто поражение суставов выявляется при следующих заболеваниях.

Инфекционные артриты подразделяют на гонококковые (возникают вследствие диссеминации гонококковой инфекции) и негонококковые — чаще всего вызываемые *Staphylococcus aureus* (70% случаев) и *Streptococcus*, а также при многих вирусных инфекциях (особенно при краснухе, инфекционном паротите, инфекционном мононуклеозе, гепатите) и Лаймской болезни, вызываемой спирохетами *Borrelia burgdorferi*, передающимися при укусах клещей. Септический артрит могут вызывать грибы и микобактерии.

Синовиит, вызываемый кристаллами. Отложение кристаллов в суставах или околосуставных тканях лежит в основе подагры, псевдоподагры и апатитной болезни. Для диагностики подагры и псевдоподагры проводят поляризационную микроскопию осадка, полученного при центрифугировании синовиальной жидкости. Используют поляризационный микроскоп с красным фильтром. Игольчатые кристаллы уратов, характерные для подагры, светятся жёлтым светом (если их длинная ось параллельна оси компенсатора) и имеют сильное отрицательное двойное лучепреломление. Их обнаруживают как в синовиальной жидкости, так и в нейтрофилах. Кристаллы пирофосфата кальция дигидрата, выявляемые при псевдоподагре, имеют разнообразную форму (чаще ромбовидную), светятся голубым светом и характеризуются слабым положительным двойным лучепрелом-

лением. Комплексы, содержащие гидроксиапатит (специфичные для апатитной болезни), а также комплексы, содержащие основные соли кальция и фосфора, могут быть выявлены только с помощью электронной микроскопии. Следует подчеркнуть, что гиперурикемию не следует считать специфическим признаком подагры, а обызвествление суставов — псевдоподагры, в любом случае для подтверждения диагноза необходимо исследование методом поляризационной микроскопии.

Ревматоидный артрит. При явном преобладании воспаления одного сустава следует проводить исследование синовиальной жидкости для исключения инфекционного генеза его происхождения, так как ревматоидный артрит предрасполагает к инфекционному артриту.

Спондилоартропатии. В эту группу входит целый ряд заболеваний, которым свойственен асимметричный олигоартрит. Исследование синовиальной жидкости проводят для исключения септического артрита. Выделяют следующие спондилоартропатии.

- Анкилозирующий спондилит. Из периферических суставов чаще поражаются тазобедренные и плечевые.
- Артриты при воспалительных заболеваниях кишечника: у 10–20% больных, страдающих болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом развивается поражение суставов, особенно часто — коленных и голеностопных.
- Синдром Райтера и реактивные артриты, развивающиеся после урогенитальной или кишечной инфекций.
- Псориатический артрит развивается у 7% больных псориазом.

СКВ. Изменения в суставной жидкости могут носить как невоспалительный (артроз), так и воспалительный (артрит) характер.

Остеоартроз — дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся «изнашиванием» суставного хряща с последующими костными разрастаниями по краям суставных поверхностей.

Изменения синовиальной жидкости при различных патологических процессах отражены в табл. 3-9.

Наиболее выраженные изменения в синовиальной жидкости обнаруживают при бактериальных артритах. Внешне синовиальная жидкость может иметь вид гноя; содержание клеток достигает 50 000–100 000 в 1 мкл, из них нейтрофилы составляют более 80%. Иногда в первые 24–48 ч острого артрита количество клеточных элементов может быть меньше 25 000 в 1 мкл.

У больных с ревматоидным артритом исследование синовиальной жидкости имеет важное значение для подтверждения диагноза и определения местной активности воспалительного процесса. При ревматоидном артрите количество лейкоцитов в синовиальной жидкости повышается до 25 000 в 1 мкл за счёт нейтрофилов (25–90%), содержание белка достигает 40–60 г/л. В цитоплазме лейкоцитов обнаруживают включения, вакуоли, похожие на кисть винограда (рагоциты). Эти клетки содержат фагоцитированный материал — липидные или белковые вещества, ревматоидный фактор, иммунные комплексы, комплемент. Рагоциты обнаруживают и при других заболеваниях — ревматическом, псориатическом, артритах, СКВ, бактериальных артритах, подагре, но не в таком количестве, как при ревматоидном артрите.

Таблица 3-9. Изменения синовиальной жидкости при различных патологических процессах

Признак	Тип изменений		
	Невоспалительный	Воспалительный	Септический
Цвет	Соломенно-жёлтый	Жёлтый	Варьирует
Прозрачность	Прозрачная	Полупрозрачная	Мутная
Лейкоциты, в 1 мкл	200–2000	2000–75 000	>75 000
Нейтрофилы, %	<25	40–75	>75
Кристаллы	Нет	Иногда	Нет
Бактериологическое исследование	Отрицательное	Отрицательное	Иногда положительное
Заболевания	Остеоартроз, травматический артроз, асептический некроз, СКВ	Ревматоидный артрит, подагра, псевдоподагра, СКВ, серонегативные спондилоартропатии	Гонококковый артрит, туберкулёзный артрит, инфекционный артрит (стафилококковый и стрептококковый)

Контроль за эффективностью проводимого лечения по результатам исследования синовиальной жидкости показан при инфекционных артритах.

Мокрота

Общеклиническое исследование мокроты

Мокрота — патологическое отделяемое лёгких и дыхательных путей (бронхов, трахеи, гортани). Клинический анализ мокроты включает описание её характера, общих свойств и микроскопическое исследование.

ОБЩИЕ СВОЙСТВА

Количество мокроты обычно колеблется от 10 до 100 мл в сутки. Мало мокроты отделяется при острых бронхитах, пневмониях, застойных явлениях в лёгких, в начале приступа бронхиальной астмы. В конце приступа бронхиальной астмы количество выделяемой мокроты увеличивается. Большое количество мокроты (иногда до 0,5 л) может выделяться при отёке лёгких, а также при нагноительных процессах в лёгких при условии сообщения полости с бронхом (при абсцессе, бронхоэктатической болезни, гангрене лёгкого, при туберкулёзном процессе в лёгком, сопровождающемся распадом ткани). Необходимо иметь в виду, что уменьшение количества отделяемой мокроты при нагноительных процессах в лёгких может быть как следствием стихания воспалительного процесса, так и результатом нарушения дренирования гнойной полости, что часто сопровождается ухудшением состояния больного. Увеличение количества мокроты может расцениваться как признак ухудшения состояния больного, если оно зависит от обострения, например, нагноительного процесса; в других случаях, когда увеличение количества мокроты связано с улучшением дренирования полости, оно расценивается как положительный симптом.

Цвет мокроты. Чаще мокрота бесцветная, присоединение гнойного компонента придаёт ей зеленоватый оттенок, что наблюдают при абсцессе лёгкого, гангрене лёгкого, бронхоэктатической болезни, актиномикозе лёгкого. При появлении в мокроте примеси свежей крови мокрота окрашивается в различные оттенки красного цвета (мокрота при кровохаркании у больных туберкулёзом, актиномикозом, раком лёгкого, абсцессом лёгкого, при инфаркте лёгкого, сердечной астме и отёке лёгких).

Мокрота ржавого цвета (при крупозной, очаговой и гриппозной пневмонии, при туберкулёзе лёгких с творожистым распадом, застое в лёгких, отёке лёгких, при лёгочной форме сибирской язвы) или мокрота коричневого цвета (при инфаркте лёгкого) указывает на содержание в ней не свежей крови, а продуктов её распада (гематин).

Грязно-зелёный или жёлто-зелёный цвет может иметь мокрота, отделяющаяся при различных патологических процессах в лёгких, сочетающихся с наличием у больных желтухи.

Жёлто-канареечный цвет мокроты иногда наблюдают при эозинофильных пневмониях. Отхождение мокроты цвета охры возможно при сидерозе лёгкого.

Черноватая или сероватая мокрота бывает при примеси угольной пыли и у курильщиков.

Мокроту могут окрашивать некоторые ЛС, например, рифампицин окрашивает отделяемое в красный цвет.

Запах. Мокрота обычно не имеет запаха. Появлению запаха способствует нарушение оттока мокроты. Гнилостный запах она приобретает при абсцессе, гангрене лёгкого, при гнилостном бронхите в результате присоединения гнилостной инфекции, бронхоэктатической болезни, раке лёгкого, осложнившимся некрозом. Для вскрывшейся эхинококковой кисты характерен своеобразный фруктовый запах мокроты.

Слоистость мокроты. Гнойная мокрота при стоянии обычно разделяется на 2 слоя, гнилостная — на 3 слоя (верхний пенистый, средний серозный, нижний гнойный). Особенно характерно появление трёхслойной мокроты для гангрены лёгкого, в то время как появление двухслойной мокроты обычно наблюдают при абсцессе лёгкого и бронхоэктатической болезни.

Реакция. Мокрота обычно имеет щелочную или нейтральную реакцию. Разложившаяся мокрота приобретает кислую реакцию.

Характер мокроты

- Слизистая мокрота выделяется при остром и хроническом бронхите, астматическом бронхите, трахеите.
- Слизисто-гнойная мокрота характерна для абсцесса и гангрены лёгкого, гнойного бронхита, обострения хронического бронхита, стафилококковой пневмонии.
- Гнойно-слизистая мокрота характерна для бронхопневмонии.
- Гнойная мокрота возможна при бронхоэктазах, стафилококковой пневмонии, абсцессе, гангрене, актиномикозе лёгких.
- Серозная мокрота отделяется при отёке лёгкого.
- Серозно-гнойная мокрота возможна при абсцессе лёгкого.
- Кровянистая мокрота выделяется при инфаркте лёгких, новообразованиях, пневмонии (иногда), травме лёгкого, актиномикозе и сифилисе.

Следует отметить, что кровохарканье и примесь крови к мокроте наблюдают не во всех случаях инфарктов лёгких (в 12–52%). Поэтому отсутствие кровохарканья не даёт оснований отказываться от диагноза инфаркта лёгкого. Также нужно помнить, что не всегда появление обильной примеси крови в мокроте обусловлено лёгочной патологией. Симулировать лёгочное кровотечение могут, например, желудочное или носовое кровотечения.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Микроскопическое исследование мокроты позволяет обнаружить слизь, клеточные элементы, волокнистые и кристаллические образования, грибы, бактерии и паразиты.

Клетки

- **Альвеолярные макрофаги** — клетки ретикулогистиоцитарного происхождения. Большое количество макрофагов в мокроте выявляют при хронических процессах и на стадии разрешения острых процессов в бронхолёгочной системе. Альвеолярные макрофаги, содержащие гемосидерин («клетки сердечных пороков»), выявляют при инфаркте лёгкого, кровоизлиянии, застое в малом кругу кровообращения. Макрофаги с липидными каплями — признак обструктивного процесса в бронхах и бронхиолах.
- **Ксантомные клетки (жировые макрофаги)** обнаруживают при абсцессе, актиномикозе, эхинококкозе лёгких.
- **Клетки цилиндрического мерцательного эпителия** — клетки слизистой оболочки гортани, трахеи и бронхов; их обнаруживают при бронхитах, трахеитах, бронхиальной астме, злокачественных новообразованиях лёгких.
- **Плоский эпителий** обнаруживают при попадании в мокроту слюны, он не имеет диагностического значения.
- **Лейкоциты** в том или ином количестве присутствуют в любой мокроте. Большое количество нейтрофилов выявляют в слизисто-гнойной и гнойной мокроте. Эозинофилами богата мокрота при бронхиальной астме, эозинофильной пневмонии, глистных поражениях лёгких, инфаркте лёгкого. Эозинофилы могут появиться в мокроте при туберкулёзе и раке лёгкого. Лимфоциты в большом количестве обнаруживают при коклюше и, реже, при туберкулёзе.
- **Эритроциты.** Обнаружение единичных эритроцитов в мокроте диагностического значения не имеет. При наличии свежей крови в мокроте определяют неизменённые эритроциты, если же с мокротой отходит кровь, находившаяся в дыхательных путях в течение длительного времени, обнаруживают выщелоченные эритроциты.
- **Клетки злокачественных опухолей** обнаруживают при злокачественных новообразованиях.

Волокна

- **Эластические волокна** появляются при распаде ткани лёгкого, который сопровождается разрушением эпителиального слоя и освобождением эластических волокон; их обнаруживают при туберкулёзе, абсцессе, эхинококкозе, новообразованиях в лёгких.

- **Коралловидные волокна** выявляют при хронических заболеваниях лёгких, таких как кавернозный туберкулёз.
- **Обызвестлённые эластические волокна** — эластические волокна, пропитанные солями кальция. Обнаружение их в мокроте характерно для распада туберкулёзного петрификата.

Спирали, кристаллы

- **Спирали Куршмана** образуются при спастическом состоянии бронхов и наличии в них слизи. Во время кашлевого толчка вязкая слизь выбрасывается в просвет более крупного бронха, закручиваясь спиралью. Спирали Куршмана появляются при бронхиальной астме, бронхитах, опухолях лёгких, сдавливающих бронхи.
- **Кристаллы Шарко–Лейдена** — продукты распада эозинофилов. Обычно появляются в мокроте, содержащей эозинофилы; характерны для бронхиальной астмы, аллергических состояний, эозинофильных инфильтратов в лёгких, лёгочной двуустки.
- **Кристаллы ХС** появляются при абсцессе, эхинококкозе лёгкого, новообразованиях в лёгких.
- **Кристаллы гематоидина** характерны для абсцесса и гангрены лёгкого.
- **Друзы актиномицета** выявляют при актиномикозе лёгких.
- **Элементы эхинококка** появляются при эхинококкозе лёгких.
- **Пробки Дитриха** — комочки желтовато-серого цвета, имеющие неприятный запах. Состоят из детрита, бактерий, жирных кислот, капелек жира. Они характерны для абсцесса лёгкого и бронхоэктатической болезни.
- **Тетрада Эрлиха** состоит из четырех элементов: обызвествлённого детрита, обызвествлённых эластических волокон, кристаллов ХС и микобактерий туберкулёза. Появляется при распаде обызвествлённого первичного туберкулёзного очага.

Мицелий и почкующиеся клетки грибов появляются при грибковых поражениях бронхолёгочной системы.

Пневмоцисты появляются при пневмоцистной пневмонии.

Сферулы грибов выявляют при кокцидиоидомикозе лёгких.

Личинки аскарид выявляют при аскаридозе.

Личинки кишечной угрицы выявляются при стронгилоидозе.

Яйца лёгочной двуустки выявляются при парагонимозе.

Элементы, обнаруживаемые в мокроте при бронхиальной астме. При бронхиальной астме обычно отделяется малое количество слизистой, вязкой мокроты. Макроскопически можно увидеть спирали Куршмана. При микроскопическом исследовании характерно наличие эозинофилов, цилиндрического эпителия, встречаются кристаллы Шарко–Лейдена.

Бактериоскопическое исследование мокроты

Своевременная идентификация инфекционного возбудителя очень важна для правильного выбора антибактериального препарата с целью предотвращения развития резистентности бактерий при эмпирическом назначении антибиотика. Окраска по Граму — наиболее распространённый метод окраски всех видов материала, полученного от больного (мокроты, бронхоальвеолярного смыва и др.), для быстрого и ориентировочного установления инфекционного агента.

С помощью бактериоскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму, проводят предварительную оценку возможного этиологического агента. Окрашенный по Граму мазок мокроты исследуют до посева её на питательные среды также и с целью оценки пригодности для культивирования и идентификации вероятного возбудителя. Мокроту считают пригодной, если в мазке, окрашенном по Граму, при малом увеличении микроскопа обнаруживают более 25 лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения. Признаками качественного образца мокроты, который можно использовать для культивирования, является преобладание в ней лейкоцитов над эпителиальными клетками, а также наличие бактерий одного вида, которые располагаются внутри лейкоцитов или вокруг них. Грамположительные бактерии в препарате имеют тёмно-синюю окраску, грамотрицательные — розовую. Возбудители атипичных пневмоний (микоплазмы, легионеллы, риккетсии и хламидии) не окрашиваются по Граму, поэтому для их выявления в основном используются серологические методы.

Окраску мазков мокроты по Цилю–Нильсену используют для идентификации кислотоустойчивых бацилл, в первую очередь микобактерий туберкулёза. Препарат готовят из гнойных частиц мокроты, которые выбирают из 4–6 разных мест. Отобранные частицы тщательно растирают между 2 предметными стеклами до гомогенной массы, высушивают на воздухе, фиксируют над пламенем горелки. Микобактерии туберкулёза окрашиваются в красный цвет, все остальные элементы мокроты и бактерии в синий. Микобактерии туберкулёза имеют вид тонких, слегка изогнутых палочек различной длины, с утолщениями на концах или посередине, располагаются группами и поодиночке. Обнаружение микобактерий туберкулёза — наиболее достоверный признак туберкулёзного поражения лёгких. Метод окраски мазков по Цилю–Нильсену при активных формах туберкулёза лёгких обладает чувствительностью 50% и специфичностью 80–85%.

Слизь из носа

Общеклиническое исследование слизи из носа

У здоровых людей в мазках, полученных путём соскоба с заднего отдела нижней носовой раковины и окрашенных по Райту–Гимзе, выявляют цилиндрические, мерцательные цилиндрические, бокаловидные и базальные клетки, которые окрашиваются в бледно-синий цвет; эозинофилы, базофилы и тучные клетки отсутствуют, количество нейтрофилов и бактерий незначительно; содержание бокаловидных клеток не превышает 50% от общего количества эпителиальных клеток.

В норме и при банальном воспалении эозинофильные лейкоциты в секрете из полости носа не отсутствуют, либо отношение эозинофилов к нейтрофилам составляет 1:10. Выявление большого количества эозинофилов в секрете полости носа отражает аллергическую реакцию организма на внедрение аллергенов в верхние дыхательные пути. Местная диагностика аллергического процесса облегчается тем, что относительное содержание эозинофилов в тканях и на поверхности слизистой оболочки верхних дыхательных путей при аллергических заболеваниях резко превышает их содержание в периферической крови. Особенно ценное значение исследование

слизи из носа имеет для диагностики аллергических заболеваний полости носа и околоносовых пазух.

Количество эозинофилов в секрете полости носа увеличивается при аллергических процессах в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но в различной степени в зависимости от вида аллергена, типа аллергической реакции, обострения или ремиссии аллергического заболевания. Поэтому в одних случаях при обострении аллергических риносинуситов в мазках из носа обнаруживают большое количество эозинофилов, а в межприступный период выявляют лишь единичные эозинофилы; в других случаях разницы в количестве эозинофилов в секрете в зависимости от фазы заболевания не прослеживается. Количество эозинофилов в секрете полости носа зависит от вида аллергена и путей его проникновения в организм. При ингаляционной аллергии отмечают выраженную эозинофилию, а при пищевой сенсибилизации количество эозинофилов меньше. Исследование секрета полости носа играет важную роль в дифференциальной диагностике аллергического и вазомоторного ринита. Эозинофилия свойственна аллергическим ринитам. Наличие эозинофилии в секрете полости носа — важный диагностический признак не только аллергического ринита, но и респираторных аллергозов в целом.

В последние годы большое значение в диагностике аллергических заболеваний придают обнаружению в секрете полости носа тучных клеток. В период обострения аллергического ринита в секрете полости носа присутствует большое количество тучных клеток и эозинофилов, то есть нарастание количества этих клеток идёт параллельно, а в период ремиссии содержание тех и других снижается, но эозинофилов всегда в большей степени, чем тучных клеток. При исследовании секрета полости носа обращают внимание на количество бокаловидных клеток, если оно превышает 50% всех эпителиальных клеток — это также свидетельствует о местной аллергии.

Оценка активности аллергической реакции по результатам исследования соскоба со слизистой оболочки носа (среднее количество клеток в 10 полях зрения при 1000-кратном увеличении микроскопа) приведена в табл. 3-10.

Таблица 3-10. Оценка степени активности аллергической реакции по результатам исследования соскоба со слизистой оболочки носа [Лолор-младший Г. и соавт., 2000]

Активность аллергической реакции	Количество эозинофилов и нейтрофилов	Количество базофилов и тучных клеток
Отсутствует (–)	0–1	0–0,3
Слабая (+)	1,1–5	0,4–1
Средняя (++)	6–15	1,1–3
Высокая (+++)	16–20	3,1–6
Очень высокая (++++)	Более 20	Более 6

Взаимосвязь между характером патологических изменений в соскобе со слизистой оболочки носа и предположительным диагнозом представлена в табл. 3-11.

Таблица 3-11. Изменения в соскобе со слизистой оболочки носа и предположительный диагноз

Признак	Предположительный диагноз
Увеличение количества эозинофилов	Аллергический ринит, эозинофильный неаллергический ринит, ринит при непереносимости ацетилсалициловой кислоты, синдром Черджа–Стросс, полипы носа
Увеличение количества базофилов и тучных клеток	То же (при наличии эозинофилов) и системный мастоцитоз
Увеличение количества нейтрофилов:	
с фагоцитированными бактериями	Инфекционный ринит или назофарингит
без бактерий	Острые респираторные заболевания, вазомоторный ринит, ринит и синусит, вызванные раздражающими веществами, аллергический ринит (последний сопровождается эозинофилией)
Клетки мерцательного эпителия с конденсированным хроматином	Острые респираторные заболевания
Увеличение количества бокаловидных клеток	Аллергический или инфекционный ринит (реже – вазомоторный ринит)

Аналогичным образом исследуют и оценивают результаты соскоба с конъюнктивы при аллергических заболеваниях глаз. Увеличение количества эозинофилов, базофилов и тучных клеток свидетельствует в пользу аллергического конъюнктивита; преобладание нейтрофилов — о бактериальном конъюнктивите, конъюнктивите, вызванном раздражающими веществами (в сочетании с повышением содержания эозинофилов — об аллергическом конъюнктивите); лимфоцитов — о вирусном конъюнктивите.

Ликвор

Общеклиническое исследование ликвора

Ликвор (спинномозговая жидкость) образуется в желудочках мозга путём пропотевания плазмы крови через стенки сосудов, а также секретируется клетками сосудистых сплетений. Из желудочков она поступает в цистерны мозга и субарахноидальное пространство. За сутки образуется от 400 до 600 мл ликвора.

Исследование ликвора имеет важное диагностическое значение при заболеваниях ЦНС и мозговых оболочек, таких как энцефалиты (воспаление головного мозга), менингиты (воспаление мозговых оболочек), арахноидиты (воспаление паутинной оболочки), сифилис мозга, нарушения мозгового кровообращения, опухоли, травмы.

Общеклиническое исследование ликвора включает исследование его физико-химических свойств и клеточного состава. Референтные показатели ликвора приведены в табл. 3-12.

Таблица 3-12. Референтные показатели ликвора

Характеристики	Показатели
Цвет	Бесцветный
Прозрачность	Полная
Плотность:	
при поясничной пункции	1,006–1,007
при вентрикулярной пункции	1,002–1,004
Реакция	Слабо щелочная
Белок:	
при поясничной пункции	0,2–0,3 г/л
при вентрикулярной пункции	0,1–0,22 г/л
Глобулиновые реакции:	
реакция Панди	Отрицательная
реакция Нонне–Апельта	Отрицательная
Глюкоза:	
при поясничной пункции	2,8–3,9 ммоль/л
при вентрикулярной пункции	2,8–3,9 ммоль/л
Хлориды:	
при поясничной пункции	120–130 ммоль/л
при вентрикулярной пункции	120–130 ммоль/л
Цитоз:	
при поясничной пункции	7–10 клеток/3 мкл ($2-3 \times 10^6$ /л)
при вентрикулярной пункции	0–3 клеток/3 мкл ($0-1 \times 10^6$ /л)
Изучение нативных и окрашенных препаратов	Нейтрофилы — 2–4%, лимфоциты — $60 \pm 20\%$, моноциты — $30 \pm 10\%$, эозинофилы и эпендимоциты — редко

Показатели ликвора при заболеваниях

Ксантохромная окраска (жёлтая, жёлто-серая, жёлто-бурая, зелёная) появляется при желтухе; опухолях мозга, богатых сосудами и близко расположенных к ликворному пространству; кистах; субарахноидальном введении больших доз пенициллина; у новорождённых такая окраска носит физиологический характер.

Красный цвет (эритрохромия) придаёт ликвору неизменённая кровь, которая может появиться в результате травмы, кровоизлияния.

Тёмно-вишневый или тёмно-бурый цвет возможен при гематомах и попадании ликвор жидкости из кист.

Помутнение ликвора возможно при гнойных менингитах, прорыве абсцесса в подпаутинное пространство, полиомиелите, туберкулёзных и серозных менингитах (появление мутности сразу или после стояния жидкости в течении суток). Воспалительные процессы мозговых оболочек сдвигают рН в кислую сторону.

Увеличение белка в ликворе может быть при туберкулёзном, гнойном, серозном менингитах, нарушении гемодинамики, после операций на мозге,

при опухоли мозга, полиомиелите, травме головного мозга с субарахноидальным кровоизлиянием, нефрите с уремией. При остром воспалении повышаются α -глобулины, при хронических — β - и γ -глобулинов.

Положительные реакции Панди и Нонне–Апельта указывают на увеличенное содержание глобулиновой фракции и сопровождают кровоизлияния в мозг, опухоли мозга, менингиты различного происхождения, прогрессивный паралич, спинную сухотку, рассеянный склероз. Примесь к ликвору крови всегда даёт положительные глобулиновые реакции.

Концентрация глюкозы в ликворе при различных заболеваниях отражена в табл. 3-13.

Таблица 3-13. Изменения содержания глюкозы в ликворе при различных заболеваниях

Повышение концентрации глюкозы	Понижение концентрации глюкозы
Энцефалиты	Менингиты:
Опухоли мозга	туберкулёзный;
Сифилис ЦНС	стрептококковый;
Сахарный диабет	менингококковый и др.
Тетания и столбняк (иногда)	Опухоли мягкой мозговой оболочки

Концентрация хлоридов в ликворе при различных заболеваниях приведена в табл. 3-14.

Таблица 3-14. Изменение содержания хлоридов в ликворе при различных заболеваниях

Повышение концентрации хлоридов	Понижение концентрации хлоридов
Опухоли мозга	Туберкулёзный и другие бактериальные менингиты
Абсцессы	
Эхинококк	
Рассеянный склероз	
Уремия	
Нефрит	
Прогрессивный паралич	

Плеоцитоз — увеличение количества клеток в ликворе. Незначительный плеоцитоз возможен при прогрессивном параличе, сифилисе, специфическом менингите, арахноидите, энцефалите, рассеянном склерозе, эпилепсии, опухолях, травме позвоночника и головного мозга. Массивный плеоцитоз наблюдают при острых гнойных менингитах, абсцессе. Несмотря на то, что результаты исследования ликвора при различных типах менингитов могут быть одинаковыми, наиболее часто получают данные, приведённые в табл. 3-15.

Лимфоцитарный плеоцитоз наблюдают в послеоперационный период при нейрохирургических операциях, хроническом воспалении оболочек мозга (туберкулёзный менингит, цистицеркозный арахноидит), вирусном, сифилитическом, грибковом менингоэнцефалите. Умеренный плеоцитоз с

преобладанием лимфоцитов возможен при локализации патологического процесса в глубине мозговой ткани. Неизменённые нейтрофилы наблюдаются при попадании свежей крови в ликвор при операциях на мозге, при остром воспалении; изменённые нейтрофилы — при затухании воспалительного процесса. Сочетание неизменённых и изменённых нейтрофилов указывает на обострение воспаления. Резкое появление большого нейтрофильного плеоцитоза возможно при прорыве абсцесса в ликворные пространства. При полиомиелите в начале заболевания преобладают нейтрофилы, а затем лимфоциты.

Таблица 3-15. Изменения показателей ликвора, характерные для бактериального, вирусного, грибкового и туберкулёзного менингита

Показатель	Тип менингита		
	бактериальный	вирусный	грибковый/ туберкулёзный
Количество лейкоцитов, $\times 10^6/\text{л}$	Более 500	Менее 500	Менее 500
Содержание нейтрофилов, %	Более 80	Менее 50	Менее 50
Глюкоза, ммоль/л	Менее 2,2	Более 2,2	Менее 2,2
Лактат, ммоль/л	Более 4,0	Менее 2,0	Более 2,0
Белок, г/л	Более 1,0	Менее 1,0	Более 1,0

Эозинофилы выявляют при субарахноидальных кровоизлияниях, токсических, реактивных, туберкулёзных, сифилитических, эпидемических менингитах, опухолях, цистицеркозе головного мозга.

Плазматические клетки обнаруживают при энцефалите, туберкулёзном менингите, вялотекущем заживлении раны после операции.

Макрофаги выявляют при нормальном цитозе после кровотечения и при воспалительном процессе. Большое количество макрофагов в ликворе можно обнаружить при её санации в послеоперационный период. Отсутствие их при плеоцитозе — плохой прогностический признак. Макрофаги с каплями жира в цитоплазме (зернистые шары) присутствуют в жидкости из мозговых кист и при некоторых опухолях (краниофарингиоме, эпендимоме).

Эпителиальные клетки определяют при новообразованиях оболочек, иногда при воспалительном процессе.

Клетки злокачественных опухолей можно обнаружить в ликворе желудочков мозга при метастазах рака и меланомы в кору больших полушарий, подкорковые отделы, мозжечок; бластные клетки — при нейroleйкозе.

Эритроциты появляются в ликворе при внутричерепных геморрагиях (при этом значение имеет не столько их абсолютное количество, сколько нарастание при повторном исследовании).

Бактериоскопическое исследование ликвора

Бактериоскопическое исследование с окраской мазков из осадка ликвора по Цию–Нильсену проводят при подозрении на туберкулёзный менингит. Мазки готовят из осадка ликвора после центрифугирования и из фибриновой пленки, образовавшейся при свёртывании фибрина, в которую захватываются микобактерии туберкулёза. Приготовленные мазки красят по Цию–Нильсену. Микобактерии туберкулёза чаще обнаруживают в свежих

случаях заболевания (у 80% больных туберкулёзным менингитом). В случае отрицательных или сомнительных результатов необходимо бактериологическое исследование.

Желудочное содержимое

Общеклиническое исследование желудочного содержимого

Желудочный сок — секрет желёз, расположенных в слизистой оболочке желудка; он участвует в сложном процессе пищеварения и секретируется через 5–10 мин после приёма пищи. Вне пищеварения желудочный сок не выделяется. Исследование желудочного сока имеет важное значение для оценки функционального состояния желудка. Оно включает изучение физико-химических свойств и микроскопическое исследование. Основным методом функционального исследования секреции желудка — фракционное зондирование с применением стимулятора желудочной секреции (пробного завтрака). Суть метода заключается в том, что после введения зонда в желудок извлекают всё содержимое желудка — порция натошак; в дальнейшем в отдельную посуду каждые 15 мин собирают 4 порции желудочного сока. Раздражителем при этом является введённый в желудок зонд (первая фаза секреции или базальная секреция); затем через зонд в желудок вводят пищевой раздражитель (капустный сок или мясной бульон, «алкогольный» или «кофеиновый» завтрак). Через 10 мин после введения пищевого раздражителя извлекают 10 мл желудочного содержимого, а еще через 15 мин откачивают всё содержимое желудка — остаток пробного завтрака. В дальнейшем в течение часа через каждые 15 мин извлекают в отдельные стаканчики всё желудочное содержимое (вторая фаза секреции или стимулированная секреция).

ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Цвет. В норме желудочный сок желтовато-белого цвета. Примесь крови придаёт желудочному соку различные оттенки красного цвета: при свежем кровотечении — алый, если кровь находилась в желудке длительное время — коричневый. Жёлчь придаёт желудочному соку зелёный цвет, так как билирубин жёлчи переходит в биливердин. При ахилии биливердин не образуется и желудочный сок при примеси жёлчи имеет жёлтый оттенок.

Запах. В норме желудочный сок запаха не имеет. Гнилостный запах появляется при гипосекреции или отсутствии соляной кислоты, застое и брожении содержимого желудка, стенозе, распаде опухоли, гниении белков. При отсутствии соляной кислоты может появляться запах органических кислот — уксусной, молочной, масляной.

Объём желудочного сока. Определяют количество содержимого натошак, объём базальной секреции, объём желудочного содержимого, извлекаемого через 25 мин после пробного завтрака (остаток) и часовое напряжение секреции. Часовым напряжением называется объём желудочного сока, выделенного за 1 час. Например, часовым напряжением I фазы секреции считается сумма объёмов 2, 3, 4-й и 5-й порций после введения зонда (без пробного завтрака). Часовым напряжением II фазы секреции считается

сумма объёмов 8-, 9-, 10- и 11-й порций или 3-, 4-, 5- и 6-й порций после введения пробного завтрака.

Кислотность. Для суждения о кислотообразующей функции желудка определяют ряд показателей.

- Общая кислотность — сумма всех содержащихся в желудочном соке кислых продуктов: свободной и связанной соляной кислоты, органических кислот, кислых фосфатов и сульфатов.
- Связанная соляная кислота — недиссоциированная соляная кислота белково-солянокислых комплексов в желудочном соке; при гастрите, кровоточащей язве, распаде опухоли количество белков в желудке увеличивается, при этом может нарастать и содержание связанной соляной кислоты.
- Свободная соляная кислота — диссоциированная на ионы H^+ и Cl^- .
- Дебит соляной кислоты — абсолютное количество соляной кислоты, выделившееся за определённое время.
- Кислотный остаток — все кислые компоненты желудочного сока, кроме соляной кислоты, то есть кислые соли и органические кислоты.

Референтные показатели желудочной секреции приведены в табл. 3-16.

Таблица 3-16. Референтные показатели секреции желудка [Фишзон-Рысс Ю.И., 1972]

Секреция желудка	Кислотность, титрационные единицы		Дебит HCl , ммоль/ч	Дебит свободной HCl , ммоль/ч	Объём желудочного содержимого, мл
	общая HCl	свободная HCl			
Натощак	До 40	До 20	До 2	До 1	До 50
Базальная стимуляция (I фаза)	40–60	20–40	1,5–5,5	1–4	Часовое напряжение секреции — 50–100
Стимуляция по Лепорскому (II фаза)	40–60	20–40	1,5–6	1–4,5	Остаток до 75. Часовое напряжение секреции — 50–110

Концентрация пепсина. Референтные значения концентрации пепсина, определяемого методом Туголукова, составляют: натощак 0–21 г/л, после пробного капустного завтрака — 20–40 г/л. Концентрация пепсина — важный показатель в диагностике ахилии — состояния, при котором в желудочном соке отсутствуют соляная кислота и пепсин. Ахилия может быть выявлена при анемии Аддисона-Бирмера, что не свойственно другим формам витамина B_{12} -дефицитных анемий. Ахилия, сопутствующая особой форме гастрита — ригидному гастриту, требует дополнительных исследований для исключений рака желудка.

В клинической практике исследуют нестимулированную (базальную) и стимулированную желудочную секрецию. В качестве стимуляторов применяются энтеральные (капустный отвар, мясной бульон, алкогольный завтрак) и парентеральные (гастрин и его синтетические аналоги, например, пентагастрин, гистамин) стимуляторы.

ПОКАЗАТЕЛИ СТИМУЛИРОВАННОЙ ГИСТАМИНОМ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ

Гистамин — один из сильнейших стимуляторов желудочной секреции, вызывающий в зависимости от дозы субмаксимальную и максимальную гистаминовую секрецию. Отмечена прямая зависимость между массой функционирующих обкладочных клеток и дебитом соляной кислоты после максимальной гистаминовой стимуляции. Уменьшение количества функционирующих обкладочных клеток отражается соответственно на объёме кислотной секреции. Гистамин применяют для дифференцировки органической ахлоргидрии, зависящей от атрофических изменений слизистой оболочки желудка, и функциональной, связанной с торможением желудочной секреции. Референтные величины основных показателей желудочной секреции при стимуляции гистамином приведены в табл. 3-17.

Таблица 3-17. Референтные величины основных показателей базальной, субмаксимальной и максимальной секреции желудка при стимуляции гистамином [Фишзон-Рысс Ю.И., 1972]

Основные показатели секреции желудка	Секреция желудка		
	базальная	субмаксимальная	максимальная
Объём желудочного сока, мл/ч	50–100	100–140	180–120
Общая кислотность, титрационные единицы	40–60	80–100	100–120
Свободная HCl, титрационные единицы	20–40	65–85	90–110
Кислотная продукция (дебит HCl), ммоль/ч	1,5–5,5	8–14	18–26
Пепсин по Туголукову:			
концентрация, мг%	20–40	50–65	50–75
дебит, мг/ч	10–40	50–90	90–160

Если при исследовании со стимуляцией гистамином в желудочном соке обнаруживают соляную кислоту, то ахлоргидрию, выявленную ранее зондированием без применения гистамина, расценивают как функциональную. При органической ахлоргидрии после введения гистамина свободная соляная кислота не появляется. Органической ахлоргидрией сопровождается анемия Аддисона–Бирмера, атрофический гастрит и рак желудка. Функциональная ахлоргидрия возможна при многих патологических процессах, сопровождающихся угнетением желудочной секреции, в ряде случаев может быть реакцией на само зондирование.

Простой и двойной гистаминовый тесты (подкожное введение раствора гистамина гидрохлорида в дозе 0,08 мл/кг) относятся к методам субмаксимальной стимуляции желудочной секреции. При максимальном гистаминовом тесте Кейя подкожно вводят раствор гистамина дигидрохлорида из расчёта 0,024 мг/кг. За 30 мин до введения гистамина вводят 2 мл 2% раствора хлоропирамина для предупреждения токсического действия гистамина.

Микроскопическое исследование. Микроскопически исследуют порцию желудочного сока, полученную натошак: в норме находят ядра лейкоцитов и незначительное количество эпителиальных клеток. Большое количество неразрушенных лейкоцитов и эпителиальных клеток характерно для ахлоргидрии. Единичные эритроциты могут появляться в желудочном соке в результате травмы слизистой оболочки желудка зондом. Значительное количество эритроцитов может быть обнаружено при язвенной болезни желудка, изъязвленном раке желудка.

Показатели желудочного содержимого при заболеваниях

Количество желудочного содержимого может увеличиваться при язвенной болезни и гиперацидном гастрите; рефлекторное увеличение может наблюдаться во время приступов острого аппендицита, острого холецистита. Уменьшение количества желудочного сока наблюдают при ускоренном опорожнении желудка и при понижении секреции.

Слизь в значительных количествах обнаруживают при гастритах и язвенной болезни, а с лейкоцитами или их ядрами, клетками цилиндрического эпителия, отложениями солянокислого гематина — при органических поражениях слизистой оболочки, гастритах, язвенной болезни, полипозе, раке.

Увеличение концентрации пепсина в желудочном соке характерно для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертиреоза, сахарного диабета. Снижение или полное отсутствие пепсина в желудочном соке выявляют при атрофическом гастрите, пернициозной анемии, гипертиреозе, Аддисоновой болезни, интоксикациях.

Концентрация свободной соляной кислоты снижается при гипоацидном гастрите. Полное отсутствие свободной соляной кислоты (ахлоргидрия) выявляют при хронических анацидных гастритах, новообразованиях желудка, интоксикациях, инфекционных заболеваниях. При отсутствии свободной соляной кислоты желательнее определить наличие и количество связанной соляной кислоты для выяснения степени ахлоргидрии. При отсутствии свободной, но наличии связанной соляной кислоты констатируют относительную ахлоргидрию; при отсутствии и той и другой — абсолютную ахлоргидрию. Отсутствие в желудочном содержимом соляной кислоты и пепсина называют ахилией. Ахилия возможна при хроническом атрофическом гастрите, злокачественных новообразованиях, анемии Аддисона-Бирмера, при инфекционных заболеваниях, интоксикациях, сахарном диабете, гиповитаминозах (редко).

Повышение концентрации свободной соляной кислоты выявляют при хроническом гиперацидном гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Количество связанной соляной кислоты повышается при увеличении в желудке количества субстратов для её связывания (пища, гной, слизь, кровь, тканевой распад), то есть при застойных явлениях, воспалении, опухолях и т.д.

Изменения при микроскопическом исследовании. При микроскопическом исследовании желудочного содержимого в нём различают элементы застоя, элементы воспаления и элементы атипии.

Застойный желудочный сок, в котором образуется молочная кислота (результат жизнедеятельности палочек молочнокислого брожения или продукт метаболизма раковой опухоли), сопровождается появлением растительной клетчатки (непереваренной и переваримой), жира, сарцин, дрожжевых грибов, эпителия, лейкоцитов, эритроцитов. Палочки молочнокислого брожения обычно появляются при отсутствии свободной соляной кислоты. Увеличение количества бокаловидных клеток, особенно в зоне желудочно-кишечного анастомоза, — признак гастрита. Резко выраженная атипия клеток эпителия (пролиферация с выраженной атипией) характерна для начального этапа малигнизированного роста. В диагностике аденокарциномы имеет значение полиморфизм ядер, ядерная атипия, что выявляют и при солидном раке, коллоидном раке, малодифференцированном или недифференцированном раке желудка.

Дуоденальное содержимое

Общеклиническое исследование дуоденального содержимого

В настоящее время для оценки функционального состояния желчевыводящих путей применяют метод многомоментного фракционного зондирования, который позволяет решить вопрос о наличии патологии в различных отделах желчевыводящих путей и, в том числе, о дискинезии. Лабораторное исследование получаемой жёлчи помогает уточнить характер патологического процесса. При многомоментном фракционном зондировании жёлчь собирают в отдельные пробирки через каждые 5 или 10 мин, фиксируют время истечения каждой порции жёлчи, её количество. Результаты отражают в диаграммах. Для получения порции жёлчи из жёлчного пузыря (порция В) в качестве стимулятора обычно применяют 33% раствор сульфата магния (50 мл). Сульфат магния, как и холецистокинин, вызывает сокращение жёлчного пузыря.

КОЛИЧЕСТВО ЖЁЛЧИ И ФАЗЫ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

I фаза — жёлчь А — содержимое двенадцатиперстной кишки до введения раздражителя; в течение 20–40 мин выделяется 15–45 мл жёлчи. Уменьшение количества выделяемой жёлчи в I фазу свидетельствует о гипосекреции, а выделение более светлой жёлчи наблюдают при поражении печёчной паренхимы, нарушении проходимости общего жёлчного протока. Гипосекрецию в этой фазе довольно часто наблюдают при холецистите. Гиперсекреция возможна после холецистэктомии, в фазе неполной ремиссии обострения холецистита, при нефункционирующем жёлчном пузыре, при гемолитической желтухе.

Прерывистое выделение указывает на гипертонус сфинктера Одди (дуоденит, ангиохолит, камни, злокачественное новообразование). Порция А может отсутствовать в разгар вирусного гепатита.

II фаза (сфинктер Одди закрыт) — время отсутствия жёлчи от момента введения раздражителя до появления жёлчи A_1 — 3–6 мин.

Укорочение II фазы может быть обусловлено гипотонией сфинктера Одди или повышением давления в общем жёлчном протоке. Удлинение её

может быть связано с гипертонусом сфинктера Одди, стенозом дуоденального сосочка. Замедление прохождения жёлчи через пузырный проток, в частности при желчнокаменной болезни, также обуславливает удлинение этой фазы.

III фаза — жёлчь A_1 — содержимое общего жёлчного протока; в течение 3–4 мин выделяется 3–5 мл жёлчи. Удлинение III фазы до 5 мин может наблюдаться при атонии жёлчного пузыря или его блокаде спастического или органического происхождения (камни в жёлчном пузыре). Количество жёлчи фракции A_1 уменьшается при тяжёлых поражениях печени и увеличивается при расширении общего жёлчного протока.

IV фаза — жёлчь В — содержимое жёлчного пузыря; в течение 20–30 мин выделяется 20–50 мл жёлчи. Ускорение времени выделения жёлчи В свидетельствует о гипермоторной дискинезии жёлчного пузыря при сохранении его нормального объёма. Длительное выделение жёлчи, прерывистое её выделение при увеличенном количестве наблюдается при гипомоторной дискинезии жёлчного пузыря. Уменьшение количества выделенной жёлчи свидетельствует об уменьшении объёма жёлчного пузыря, в частности при холелитиазе, склеротических изменениях жёлчного пузыря.

Фракция жёлчи В отсутствует при:

- закупорке пузырного протока камнем или новообразованием;
- нарушении сократительной способности жёлчного пузыря вследствие воспалительных изменений;
- потере жёлчным пузырем способности концентрировать жёлчь вследствие воспалительных изменений;
- отсутствие так называемого «пузырного» рефлекса, то есть опорожнения жёлчного пузыря в ответ на введение общепринятых стимуляторов, что наблюдают у 5% здоровых людей, но также может быть обусловлено дискинезией желчевыводящих путей.

V фаза — «печёночная» жёлчь, порция С — вытекает непрерывно, пока стоит зонд; замедленное истечение отмечают при поражении печёочной паренхимы.

Полное отсутствие всех порций жёлчи при зондировании при правильном положении оливы зонда в двенадцатиперстной кишке может быть следствием:

- сдавления общего жёлчного протока камнем или новообразованием;
- прекращения желчевыведельной функции при тяжёлых поражениях паренхимы печени.

ФИЗИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЖЁЛЧИ

Цвет жёлчи в норме: порции А — золотисто-жёлтый, янтарный; В — насыщенно-жёлтый, тёмно-оливковый, коричневый; С — светло-жёлтый.

- Изменение цвета порции А: тёмно-жёлтый — при забрасывании жёлчи порции В и при гемолитической желтухе; светло-жёлтый — при поражении паренхимы печени, вирусных гепатитах, циррозе печени, закупорке сфинктера Одди камнем, сдавлении увеличенной головкой поджелудочной железы, спазме сфинктера; окрашивание кровью — при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, опухоли фатерова соска, геморрагическом диатезе; зеленоватый цвет (прозрачная жёлчь) — при застое или инфекции.

п Изменение цвета порции В: слабая окраска (белая жёлчь) — при хронических воспалительных процессах с атрофией слизистой оболочки пузыря; очень тёмная окраска — при патологическом сгущении жёлчи в пузыре (застой) и при гемолитических состояниях.

■ Изменение цвета порции С: бледная окраска — при вирусных гепатитах, циррозе печени; тёмная окраска (плеохромия) — при гемолитической желтухе; зелёная окраска — при воспалительных процессах жёлчных протоков, холангите (обусловлена окислением билирубина в биливердин), красный цвет — от примеси крови при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, злокачественных новообразованиях поджелудочной железы, пилорического отдела желудка.

Прозрачность. В норме все порции жёлчи прозрачны. Небольшая выявляющаяся сразу равномерная мутность связана с примесью соляной кислоты и не указывает на наличие воспалительных изменений. Мутность порции А возможна при повышенной кислотности желудочного сока, недостаточности привратника или дуоденальном рефлюксе; хлопья выявляют при дуодените. Мутность порции В возможна при воспалительных процессах в жёлчном пузыре. Хлопья слизи выпадают в порции С при воспалительных процессах внутрипечёночных ходов, холецистохолангите.

Реакция. В норме порция А имеет нейтральную или основную реакцию; порции В и С — основную. Кислая реакция порции А возможна при воспалительном процессе в двенадцатиперстной кишке. Кислая реакция порции В характерна для воспаления жёлчного пузыря, а других порций — для воспалительных процессов в соответствующих отделах желчевыводящих путей.

Плотность. В норме относительная плотность порции А — 1,003–1,016; В — 1,016–1,032; С — 1,007–1,011.

■ Относительная плотность порции А увеличивается при забрасывании порции В, при гемолитической желтухе, снижается при нарушении функции печени, поражении паренхимы печени (вирусные гепатиты, цирроз печени), нарушении поступления жёлчи в двенадцатиперстную кишку.

■ Относительная плотность порции В увеличивается при сгущении жёлчи (застой), желчнокаменной болезни, при дискинезиях жёлчных путей; снижается при понижении концентрационной способности жёлчного пузыря.

■ Относительная плотность порции С увеличивается при гемолитической желтухе, снижается при понижении секреции билирубина (гепатиты, цирроз печени).

Жёлчные кислоты. У здорового человека содержание жёлчных кислот в порции А составляет 17,4–52 ммоль/л, в порции В — 57,2–184,6 ммоль/л, в порции С — 13–57,2 ммоль/л. Увеличение концентрации жёлчных кислот в порции С наблюдают при повышенной секреции холевых кислот печёночными клетками, уменьшение — при секреторной недостаточности печёночных клеток.

ХС. У здорового человека концентрация ХС в жёлчи в порции А составляет 1,3–2,8 ммоль/л, в порции В — 5,2–15,6 ммоль/л, в порции С — 1,1–3,1 ммоль/л. Увеличение концентрации ХС в порциях А и В отмечают при желчнокаменной болезни, холецистите; уменьшение — при нарушении концентрационной способности жёлчного пузыря.

Билирубин. Референтные величины концентрации билирубина в жёлчи отражены в табл. 3-18.

Таблица 3-18. Референтные величины концентрации билирубина в различных порциях жёлчи

Порция жёлчи	Метод Ван ден Берга, г/л	Метод Йендрашека, ммоль/л
A	До 0,25	0,17–0,34
B	До 2–4	6–8
C	До 0,25	0,17–0,34

Концентрация билирубина в жёлчи уменьшается при механической желтухе, вирусном гепатите, циррозе печени, калькулёзном холецистите, увеличивается при гемолитической желтухе, анемии Аддисона–Бирмера, малярии.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЖЁЛЧИ

Нормальная жёлчь не содержит клеточных элементов; иногда присутствует незначительное количество кристаллов ХС и билирубината кальция.

Слизь в виде мелких клочков свидетельствует о катаральном воспалении желчевыводящих путей, дуодените.

Эритроциты диагностического значения не имеют, так как они часто появляются в результате травмы при зондировании.

Лейкоциты. Диагностическое значение имеют лейкоциты, обнаруживаемые в мелких хлопьях слизи в сочетании с эпителием жёлчных ходов или жёлчного пузыря. Наличие лейкоцитов только в порции A наблюдают при дуоденитах и при воспалительных явлениях в крупных жёлчных протоках. Обнаружение лейкоцитов в основном в порции B, при меньшем их содержании в порциях A и C, указывает на локализацию воспалительного процесса в жёлчном пузыре. Преобладание лейкоцитов в порции C отмечают при холангитах. Значительное количество лейкоцитов во всех фракциях жёлчи наблюдают у ослабленных престарелых больных с септическим холангитом и абсцессами печени. Эозинофильные лейкоциты обнаруживают при аллергических холециститах, холангитах и глистных инвазиях.

Эпителий. Высокий призматический реснитчатый эпителий характерен для холециститов, мелкие призматические клетки печёночных ходов или высокий призматический эпителий общего жёлчного протока — для холангитов. Крупные цилиндрические клетки с кутикулой и ворсинками указывают на патологию в двенадцатиперстной кишке.

Клетки злокачественных новообразований можно выявить в содержимом двенадцатиперстной кишки при новообразованиях.

Кристаллы ХС. Их количество увеличивается при изменении коллоидной стабильности жёлчи (желчнокаменная болезнь). Они, как правило, накапливаются вместе с остальными кристаллическими элементами жёлчи, — микролитами, солями кальция (билирубинат кальция), кристаллами жирных и жёлчных кислот.

В норме все кристаллические элементы отсутствуют, их наличие свидетельствует о нарушении нормальных коллоидальных свойств жёлчи, то есть о патологическом процессе холелитиаза.

Стерильность. Нормальная жёлчь стерильна. При паразитарных заболеваниях в жёлчи обнаруживают вегетативные формы лямблий, яйца гельминтов (при описторхозе, фасциолёзе, клонорхозе, дикроцелиозе, стронгилоидозе, трихостронгилоидозе). Обнаружение в жёлчи кишечной угрицы и печёночной двуустки вызывает значительные трудности, поэтому при подозрении на стронгилоидоз и фасциолёз показаны многократные исследования.

Кал

Общеклиническое исследование кала

Общеклиническое исследование кала — копрограмма — важное дополнение к диагностике заболеваний органов пищеварения и оценке результатов их лечения. Копрограмма включает изучение физико-химических свойств и микроскопическое исследование.

Референтные показатели копрограммы приведены в табл. 3-19.

Таблица 3-19. Референтные показатели копрограммы

Показатели	Характеристики
Количество	100–200 г за одну дефекацию
Консистенция	Плотный, оформленный
Цвет	Коричневый
Запах	Каловый, нерезкий
Реакция	Нейтральная
Билирубин	Отсутствует
Стеркобилин	Присутствует
Растворимый белок	Отсутствует
Микроскопическая характеристика	
Мышечные волокна	Небольшое количество или нет
Нейтральный жир	Отсутствует
Жирные кислоты	Отсутствуют
Мыла	В небольшом количестве
Переваримая клетчатка	Отсутствует
Крахмал	Отсутствует
Лейкоциты	Отсутствуют
Эритроциты	Отсутствуют
Кристаллы любые	Отсутствуют
Йодофильная флора	Отсутствует
<i>Entamoeba coli</i> (кишечная амeba)	Может присутствовать
<i>Endolimax nana</i> (карликовая амeba)	Может присутствовать
<i>Chilomastix mesnili</i> (обитает в толстой кишке)	Может присутствовать
<i>Jodamoeba butschlii</i> (йодамeba Бючли)	Может присутствовать
<i>Blastocystis hominis</i> (непатогенный споровик)	Может присутствовать

Перечисленные в таблице простейшие относятся к непатогенным для человека. Частота носительства *Entamoeba coli* среди здорового населения составляет 20–30%, *Endolimax nana* — 15–20%, *Chilomastix mesnili* — 6–10%, *Jodamoeba butschlii* — 10–15%.

Копрограмма при патологии

Количество. Уменьшение количества каловых масс наблюдают при запорах, увеличение — при нарушении поступления жёлчи, недостаточном переваривании в тонкой кишке (бродильная и гнилостная диспепсия, воспалительные процессы), при колите с диареей, колите с изъязвлениями, ускоренной эвакуации из тонкой и толстой кишок, недостаточности поджелудочной железы (до 1 кг и более).

Консистенция. Плотный, оформленный кал (помимо нормы) возможен при недостаточности желудочного пищеварения; мазевидный — при нарушении секреции поджелудочной железы и отсутствии поступления жёлчи; жидкий — при недостаточном переваривании в тонкой кишке (гнилостная диспепсия или ускоренная эвакуация) и толстой кишке (колит с изъязвлением или повышенная секреторная функция); кашицеобразный — при бродильной диспепсии, колите с диареей и ускоренной эвакуацией из толстой кишки; пенистый — при бродильной диспепсии; овечий — при колите с запором.

Цвет. Чёрный или дётеобразный — при желудочно-кишечных кровотечениях; тёмно-коричневый — при недостаточности желудочного пищеварения, гнилостной диспепсии, колите с запором, колите с изъязвлением, повышенной секреторной функции толстой кишки, запорах; светло-коричневый — при ускоренной эвакуации из толстой кишки; красноватый — при колите с изъязвлениями; жёлтый — при недостаточности переваривания в тонкой кишке и бродильной диспепсии; светло-жёлтый — при недостаточности поджелудочной железы; светло-белый — при нарушении поступления жёлчи в кишечник.

Запах. Гнилостный — при недостаточности желудочного пищеварения, гнилостной диспепсии, колите с запором, двигательных расстройствах кишечника; зловонный — при нарушении секреции поджелудочной железы, отсутствии поступления жёлчи, повышенной секреторной функции толстой кишки; слабый — при недостаточности переваривания в толстой кишке, запорах, ускоренной эвакуации из тонкой кишки; нерезкий — при колите с изъязвлением; кислый — при бродильной диспепсии; масляной кислоты — при ускоренной эвакуации из толстой кишки.

Реакция. Слабоосновная — при недостаточности переваривания в тонкой кишке; основная — при недостаточности желудочного переваривания, нарушении секреции поджелудочной железы, колите с запорами, колите с изъязвлениями, повышенной секреторной функции толстой кишки, запорах; резкоосновная — при гнилостной диспепсии; резкокислая — при бродильной диспепсии.

Стеркобилин. Количество стеркобилина уменьшается при гепатитах, холангитах; повышается — при гемолитических анемиях.

Билирубин. Появляется при ускоренной перистальтике, ускоренной эвакуации из кишки, при длительном приёме антибиотиков и сульфаниламидных препаратов (подавление микрофлоры кишечника).

Растворимый белок. Определяют при гнилостной диспепсии, колите с изъязвлениями, повышенной секреторной функции толстой кишки, кровотечениях, воспалительных процессах.

Мышечные волокна. Обнаруживают в первую очередь при недостаточности желудочного переваривания, нарушении секреции поджелудочной железы и нарушении процессов всасывания в кишечнике. Наличие мышечных волокон в кале сопровождается картиной гнилостной диспепсии.

Соединительная ткань. Присутствует при недостаточности желудочного пищеварения и при функциональной недостаточности поджелудочной железы.

Нейтральный жир. Обнаруживают в основном при недостаточности секреции поджелудочной железы, а не других отделов ЖКТ.

Жирные кислоты. Обнаруживают при отсутствии поступления жёлчи, недостаточности переваривания в тонкой кишке, ускоренной эвакуации из тонкой кишки, бродильной диспепсии, при недостаточной секреции поджелудочной железы и ускоренной эвакуации из толстой кишки.

Мыла. Присутствуют в кале в избыточном количестве при всех состояниях, перечисленных выше для жирных кислот, но с тенденцией к запорам.

Крахмал. Определяют при нарушении секреции поджелудочной железы, недостаточности переваривания в тонкой кишке, бродильной диспепсии, ускоренной эвакуации из толстой кишки, недостаточности желудочного пищеварения.

Йодофильная флора. Обнаруживают при недостаточности переваривания в тонкой кишке, ускоренной эвакуации из толстой кишки, бродильной диспепсии, нарушении секреции поджелудочной железы.

Переваримая клетчатка. Выявляют при недостаточности желудочного пищеварения, гнилостной диспепсии, отсутствии поступления жёлчи, недостаточности переваривания в тонкой кишке, ускоренной эвакуации из толстой кишки, бродильной диспепсии, при недостаточной секреции поджелудочной железы, колите с изъязвлениями.

Слизь. Выявляют при колите с запорами, с изъязвлениями, бродильной и гнилостной диспепсии, повышенной секреторной функции толстой кишки, при запорах.

Эритроциты. Выявляют при колите с изъязвлениями, дизентерии, геморрое, полипах, трещине прямой кишки. Кровь «скрытая» — при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при злокачественных заболеваниях желудка и кишечника.

Лейкоциты. Обнаруживают при колите с изъязвлениями. Появление в кале лейкоцитов при параинтестинальном абсцессе указывает на его прорыв в кишечник, при наличии опухоли — на её распад.

Кристаллы оксалата кальция. Накапливаются при недостаточности желудочного пищеварения.

Кристаллы Шарко-Лейдена. Выявляют при амёбной дизентерии и попадании в кал эозинофильных гранулоцитов (аллергия, глистная инвазия).

Кристаллы гемосидерина. Выявляют после кишечных кровотечений.

Яйца гельминтов. Выявляют при различных гельминтозах.

Entamoeba histolytica (дизентерийная амёба). Вегетативную форму и цисты выявляют при амёбной дизентерии, присутствует только в свежих фекалиях.

Лямблии. Vegetативные формы и цисты, обнаруживают при лямблиозе. Обычно вегетативную форму выявляют только при профузных поносах или после действия сильных слабительных.

Balantidium coli. Вегетативную форму и цисты выявляют при балантидиазе.

Скрытая кровь в кале

В норме при правильной подготовке больного скрытую кровь в кале не обнаруживают. Кровотечение из ЖКТ — проблема, с которой часто сталкиваются практические врачи. Степень кровотечения значительно варьирует, и наибольшую трудность представляет диагностика небольших хронических кровотечений. В большинстве случаев они обусловлены раковыми заболеваниями ЖКТ. Опухоли толстой кишки начинают кровоточить на ранних (бессимптомных) стадиях заболевания, в результате кровь попадает в кишку.

Для диагностики кровотечений из ЖКТ используют различные скрининговые тесты с целью выявления у внешне здоровых людей бессимптомного течения заболевания, что позволяет добиться положительного результата лечения.

В норме с калом выделяется 1 мл крови в сутки (или 1 мг Hb на 1 г кала). По мере движения по кишечнику кровь распределяется в каловых массах и подвергается распаду под действием ферментов (пищеварительных и бактериальных).

Для обнаружения скрытой крови в кале в большинстве клиник используют бензидиновую или гваяковую пробы. Скрытой называется кровь, не изменяющая цвет кала и не определяемая макро- и микроскопически. Реакции для выявления скрытой крови основаны на свойстве кровяного пигмента Hb ускорять окислительные процессы. Легкоокисляемое вещество (бензидин, гваяк), окисляясь, меняет цвет. По скорости появления окрашивания и по её интенсивности различают слабо положительную (+), положительную (++) и (+++) и резко положительную (++++) реакции.

При назначении исследования кала на скрытую кровь необходима специальная подготовка пациента (во избежание ложноположительных результатов). За 3 сут до исследования из рациона пациента исключают мясные блюда, фрукты и овощи, содержащие много каталазы и пероксидазы (огурцы, хрен, цветная капуста), отменяют аскорбиновую кислоту, препараты железа, ацетилсалициловую кислоты и другие нестероидные противовоспалительные средства. Для обнаружения скрытой крови рекомендуют исследовать кал после 3 последовательных дефекаций, причём каждый раз берут пробы из двух разных мест каловых масс. При оценке результатов анализа даже один положительный результат следует рассматривать как диагностически значимый (и в тех случаях, когда правила подготовки пациента не соблюдались).

Диагностическая ценность теста на скрытую кровь в плане ранней диагностики рака толстой кишки зависит от объёма кровотечений из опухоли. В среднем кровопотеря из опухолей слепой кишки и восходящей ободочной кишки составляет 9,3 мл/сут (от 2 до 28 мл/сут) [Хендерсон Д.М., 1997]. При локализациях дистальнее печёночного изгиба кишки кровопотеря значительно меньше и составляет 2 мл/сут. Это различие, возмож-

но, обусловлено большим размером опухолей проксимальной части толстой кишки. Кровопотеря из аденоматозного полипа в среднем составляет 1,3 мл/сут вне зависимости от его локализации.

Реакции, используемые для выявления скрытой крови в кале, обладают различной чувствительностью. Реакция с бензидином позволяет выявить только кровопотери, превышающие 15 мл/сут, даёт много ложноположительных результатов и в настоящее время практически не используется. Наиболее распространённый тест для выявления пероксидазной активности в клинической практике — гваяковая проба. Обычно при проведении этого теста каловые массы наносят на фильтровальную бумагу, а затем к ним добавляют гваяковый реагент, уксусную кислоту и перекись водорода. В такой постановке метод очень чувствителен для выявления пероксидазной активности, но плохо стандартизирован и часто даёт ложноположительные результаты. В связи с этим были разработаны тесты, в которых гваяковый реагент заранее нанесён на пластмассовую полоску, что позволило стандартизировать проведение исследований и диагностировать даже мелкие кровотечения.

Частота положительных результатов гваякового теста зависит от количества крови в кале. Тест обычно бывает отрицательным при концентрации Нб в кале менее 2 мг в 1 г и становится положительным при повышении данной концентрации. Чувствительность гваяковой реакции при концентрации Нб 2 мг на 1 г кала составляет 20%, при концентрации более 25 мг на 1 г — 90%. Приблизительно в 50% случаев рака толстой кишки опухоль «выделяет» достаточно крови, чтобы выявить её гваяковой реакцией, чувствительность которой при колоректальном раке достигает 20–30%. Гваяковый тест помогает также и в диагностике полипов толстой кишки, но кровопотеря из полипов значительно меньше, поэтому тест для диагностики этой патологии недостаточно чувствителен (положителен примерно в 13% случаев) [Wallach J.M.D., 1996]. Полипы дистальной части толстой кишки (нисходящая часть ободочной кишки, сигмовидная и прямая кишка) дают положительные результаты в 54% случаев, проксимальной — в 17%.

Количественный тест «Гемоквант» (основан на флуоресцентном выявлении порфиринов в кале) обладает вдвое большей чувствительностью по сравнению с гваяковой реакцией, но на него могут оказывать влияние употребление мяса с пищей и приём ацетилсалициловой кислоты в течение 4 дней до анализа. В норме содержание порфиринов в кале составляет менее 2 мг/г кала; 2–4 мг/г — пограничная зона; выше 4 мг/г — патология.

Учитывая все эти недостатки традиционных скрининговых тестов, в последние годы разработан совершенно новый метод диагностики кровотечений из ЖКТ для ранней диагностики рака толстой кишки. Речь идет об иммунохимических тестах (например, наборы «Гемоселект»), в которых используют специфические АТ к Нб человека. Они позволяют выявлять в кале только человеческий Нб, поэтому при их использовании нет необходимости ограничений в питании и приёме ЛС. Тесты обладают высокой чувствительностью — обнаруживают даже 0,05 мг Нб на 1 г кала (обычно значения выше 0,2 мг/г кала считают положительным результатом теста). Они не выявляют кровотечения из верхних отделов ЖКТ, что позволяет использовать их целенаправленно для диагностики опухолевых поражений толстой кишки. Иммунохимические тесты положительны в 97% случаев

рака толстой кишки при единичном исследовании и в 60% — при аденоматозных полипах размерами более 1 см. В 3% случаев тесты могут быть положительными при отсутствии опухолей в толстой кишке.

Опыт использования иммунохимических тестов зарубежными клиниками показывает, что исследование кала на скрытую кровь позволяет выявлять рак толстой кишки на ранних стадиях развития и приводит к снижению смертности на 25–33%. Кроме того, этот тест является альтернативой эндоскопическому (колоноскопия) методу скрининга рака толстой кишки. Регулярное скрининговое исследование кала на скрытую кровь приводит к снижению случаев обнаружения рака толстой кишки на последней стадии развития на 50% [Хендерсон Д.М., 1997].

Положительная реакция кала на скрытую кровь возможна при многих заболеваниях:

- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- первичных и метастатических опухолей пищевода, желудка, кишечника, дуоденального сосочка;
- туберкулёзе кишечника, неспецифическом язвенном колите;
- инвазиях гельминтами, травмирующими стенку кишечника;
- расширении вен пищевода при циррозах печени и тромбозе селезённой вены;
- болезни Рандю–Ослера при локализации кровотока в теле ангиоэктазий в любом месте слизистой оболочки пищеварительного тракта;
- брюшном тифе (у больных брюшным тифом с положительными результатами реакции на скрытую кровь в кале макроскопические кровотечения возникают значительно чаще, чем при отрицательных; хотя выраженные кровотечения возможны и без предшествующих скрытых);
- попадании в пищеварительный тракт крови из полости рта и гортани, при трещинах губ, при случайном или умышленном (с целью симуляции) высасывании крови из полости рта и при затекании её в случаях носовых кровотечений;
- попадании в кал крови из геморроидальных узлов и трещин заднего прохода;
- попадании в кал менструальной крови.

Яйца глист в кале

В норме яйца глист в кале не обнаруживают. При наличии яиц гельминтов по их морфологическим особенностям могут быть установлены наличие инвазии и вид гельминтов. При однократном обычном исследовании частота выявления в кале яиц гельминтов у пациентов с глистными инвазиями сравнительно невысока. Поэтому отрицательный результат однократного исследования кала на яйца гельминтов ещё не свидетельствует о действительном отсутствии заболевания. Более того, даже отрицательные результаты повторных исследований кала на яйца гельминтов не следует считать достоверным признаком отсутствия гельминтной инвазии.

Действие гельминтов на организм человека многообразно. Они могут вызывать токсические и токсико-аллергические явления (аскариды, трихинеллы), оказывать механическое воздействие, травмируя стенку кишечника; вызывать кровотечения, приводящие к анемии (например, анкилос-

томы), а также способствовать проникновению патогенных микробов из содержимого кишечника в кровь; закрывать просвет как кишок, так и выводящих протоков печени и поджелудочной железы (аскариды), приводить к различным нарушениям обмена веществ и авитаминозу (авитаминоз В₁₂ при инвазии широким лентецом).

Паразитирующие у человека черви принадлежат к одному из двух подтипов — круглых (нематод) и плоских (платод). Последние, в свою очередь, делят на ленточных червей — цестод и сосальщиков — трематод.

В кале наиболее часто обнаруживают яйца следующих гельминтов.

- Из нематод (круглых червей) — аскарид (*Ascaris lumbricoides*), власоглава (*Trichocephalus trichiurus*), томинкса (*Thominx aerophilus*), криво-головки двенадцатиперстной (*Ancylostoma duodenale*), некатора (*Necator americanus*), трихостронгилиды (*Trichostrongyloidea*).
- Из трематод (сосальщиков) — двуустки печёночной (*Fasciola hepatica*), двуустки кошачьей (*Opisthorchis felinus*), двуустки ланцетовидной (*Dicrocoelium lanceatum*), шистосомы (*Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*).
- Из ленточных червей (цестод) — цепenea невооруженного (*Taeniarhynchus saginatus*), цепenea вооруженного (*Taenia solium*), лентеца широкого (*Diphyllobothrium latum*), лентеца малого (*Diphyllobothrium minus*).

Основные виды паразитов и оптимальные методы их обнаружения представлены в табл. 3–20. Микроскопические паразитологические методы лабораторной диагностики являются прямыми методами обнаружения гельминтов, их фрагментов, яиц и личинок гельминтов; вегетативных и цистных форм патогенных простейших, при обнаружении и идентификации которых не требуются косвенные методы исследования.

Для контроля эффективности лечения гельминтозов кишечника кал исследуют через 1 мес после его окончания. При первом отрицательном результате исследования фекалий отбор проб проводится ещё 2 раза с интервалом 2–4 дня, после чего выдают окончательный результат лабораторного анализа. При стронгилоидозе контроль эффективности лечения проводят только при исследовании жёлчи (даже если паразит был обнаружен копро-скопическими методами) через 1 мес после лечения.

Простейшие в кале

Обнаружение и дифференцирование простейших (отличие патогенных форм от непатогенных) — довольно сложная задача. Большинство одноклеточных организмов в кале обнаруживают в двух формах: вегетативной (стадия трофозойта) — активной, подвижной, жизнедеятельной, легко поддающейся вредным воздействиям (в частности, охлаждению) и потому быстро погибающей после выделения из кишечника, и в виде устойчивых к внешним воздействиям цист (ооцист). В оформленном кале простейшие, как правило, обнаруживают лишь в инцистированном состоянии; для обнаружения вегетативных форм необходимо исследовать кал еще в тёплом состоянии. Это обусловлено тем, что в остывшем кале вегетативные формы простейших быстро гибнут и мертвыми быстро поддаются действию протеолитических ферментов, вследствие чего теряют характерные особенности своей структуры. Кроме того, при остывании уменьшается, а затем исче-

зает подвижность простейших — важный вспомогательный фактор при их дифференцировании.

Таблица 3-20. Основные виды паразитов и оптимальные методы их обнаружения

Вид паразита	Часто поражаемые органы	Метод диагностики
<i>Leishmania donovani</i>	Селезёнка, печень, лимфатические узлы	Обнаружение паразитов в пунктатах селезёнки, печени, костного мозга, поражённой кожи, выявление специфических АТ в крови
<i>Trypanosoma rhodesiense</i> и <i>T. gambiense</i>	Лимфатические узлы и головной мозг	Обнаружение паразитов в поражённой коже, лимфатических узлах, ликворе
<i>Echinococcus granulosus</i> или <i>Echinococcus multilocularis</i>	Печень, лёгкие, головной мозг	Обнаружение специфических АТ в крови
<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S. mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> и др.	Мочевыводящий тракт, печень, портальная вена	Обнаружение яиц паразитов в моче, кале, биоптате прямой кишки, ткани печени или специфических АТ в крови
<i>Fasciola hepatica</i>	Печень	Обнаружение яиц паразитов в кале или специфических АТ в крови
<i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opisthorchis felineus</i> , <i>Opisthorchis viverrini</i>	Билиарная система	Обнаружение яиц паразитов в кале или жёлчи
<i>Trichostrongylus capricola</i> , <i>T. vitrinus</i>	Тонкая кишка	Обнаружение яиц паразитов в кале
<i>Echinostoma ilocanum</i>	Тонкая кишка	Обнаружение яиц паразитов в кале
<i>Angiostrongylus costaricensis</i>	Тонкая и толстая кишка	Обнаружение яиц в интестинальном биоптате
<i>Dipylidium caninum</i>	Тонкая и толстая кишка	Обнаружение яиц или проглотид паразитов в кале

В фекалиях можно выявить 20 видов простейших (8 патогенных и условно-патогенных и 12 комменсалов). Простейшие кишечника обитают в тонкой или толстой кишках в стадии трофозоида и/или цисты. Они относятся к одной из 4 групп: амёб, жгутиковых, реснитчатых и кокцидий.

Entamoeba histolytica (дизентерийная амёба) вызывает у человека амёбиаз. Локализуется в толстой кишке, выделяется в форме трофозоида (с жидкими фекалиями) и/или цисты (в оформленном стуле). Вследствие того, что большинство видов амёб (кишечная, Гартмана, Бючли) для человека не патогенны, следует проявлять большую осторожность при оценке результатов исследования фекалий. Только обнаружение трофозоитов-гематофагов (тканевая форма *E. histolytica forma magna*) может служить достоверным признаком наличия у пациента амёбной дизентерии и/или амёбного язвенного колита. Наличие в протоплазме амёб эритроцитов — очень важный

диагностический признак, так как непатогенные формы амёб никогда их не содержат. Во всех остальных случаях обнаружение *E. histolytica*-подобных форм трофозоитов, не содержащих эритроцитов, не является основанием для диагноза амёбиаза как болезни. Аналогичным образом оценивают и результаты выявления только цист *E. histolytica* (просветная форма), которые могут быть обнаружены у лиц, выздоравливающих от острого амёбиаза, у страдающих хронической формой амёбиаза и у носителей.

Lamblia intestinalis (лямблии) относится к классу жгутиковых. Лямблии паразитируют в тонкой кишке, преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а также в жёлчном пузыре. Существование трофозоитов (вегетативная форма лямблий) требует жидкой среды, поэтому, попадая в толстую кишку, лямблии инцистируются, и в кале обнаруживают только цисты. Лишь при профузной диарее или после действия слабительных в испражнениях удаётся обнаружить вегетативные формы.

Balantidium coli. Балантидий — единственная ресничная инфузория, паразитирующая в кишечнике человека и вызывающая заболевания различной тяжести — от лёгких колитов до тяжёлых язвенных поражений. Возбудитель обнаруживают в фекалиях в форме трофозоитов или цист. Возможно носительство у здоровых людей.

Cryptosporidium. Представителей рода *Cryptosporidium* в настоящее время рассматривают как важнейших возбудителей диарей. Криптоспоридии (от греч. «скрытая спора») — облигатные паразиты, поражающие микроворсинки слизистых оболочек ЖКТ и дыхательных путей человека и животных. Инфекции ЖКТ, вызванные криптоспоридиями, зарегистрированы во всех странах мира. Такое широкое распространение криптоспоридиоза связано с большим количеством природных резервуаров инфекции, низкой инфицирующей дозой и высокой резистентностью возбудителя к дезинфицирующим веществам и противопаразитарным препаратам.

Среди криптоспоридий потенциально патогенными для человека видами являются *Cryptosporidium parvum* и *Cryptosporidium felis* (выявлены у ВИЧ-инфицированных). Наиболее типичная локализация инфекции у человека — дистальные отделы тонкой кишки. У пациентов с выраженными иммунодефицитами может быть инфицирован весь ЖКТ — от ротоглотки до слизистой оболочки прямой кишки.

Диагностика криптоспоридиоза в большинстве случаев основана на обнаружении ооцист криптоспоридий в испражнениях и/или (значительно реже) в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки при синдроме водянистой диареи. Используют микроскопию приготовленных препаратов, окрашенных по Граму. В большинстве случаев данный метод окраски не позволяет выявить ооцисты, вследствие их слабой способности удерживать краситель и невозможности отличить их от дрожжеподобных грибов. Поэтому применяют окраску на кислотоустойчивость. При таком методе окраски ооцисты криптоспоридий окрашиваются в красный или розовый цвет и хорошо видны на сине-фиолетовом фоне, в который окрашиваются другие микроорганизмы и содержимое кишечника.

При остром криптоспоридиозе количество ооцист в фекалиях велико, что позволяет легко их обнаружить при микроскопии окрашенных препаратов. Однако при хроническом криптоспоридиозе с лёгким течением, когда количество ооцист в кале мало, для повышения вероятности их об-

наружения необходимо использовать методики обогащения. В последние годы для диагностики криптоспоридиоза стали часто использовать серологические методы.

Криптоспоридиоз желчевыводящих путей может проявляться холециститом, значительно реже гепатитом (с повышением концентрации билирубина, активности АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы в крови) и склерозирующим холангитом. Для диагностики билиарного криптоспоридиоза исследуют биоптаты печени и жёлчь, где можно обнаружить криптоспоридии в различных стадиях развития.

Для контроля эффективности лечения протозойных поражений кишечника кал исследуют в зависимости от выявленного заболевания: при амёбиазе, балантидиазе — сразу после лечения, при лямблиозе — через 1 нед. После лечения инвазий желчевыводящих путей контроль эффективности можно проводить как при исследовании кала, так и жёлчи.

Соскоб с перианальных складок на энтеробиоз

Соскоб с перианальных складок на энтеробиоз — целенаправленное исследование на обнаружение яиц остриц (*Enterobius vermicularis*). В связи с тем, что зрелые самки остриц выползают для кладки яиц в складки вокруг заднего прохода, яйца остриц в кале находят редко, их легче обнаружить в соскобе со складок вокруг заднего прохода или в ректальной слизи.

Отделяемое мочеполовых органов

Общеклиническое исследование материала из влагалища

Исследование отделяемого из влагалища производят для оценки характера микрофлоры и выявления воспалительного процесса, а также для выявления атипичных клеток и оценки выработки половых гормонов («гормональное зеркало»). Материал для цитологической диагностики получают различными способами: аспирацией и соскобом содержимого заднего свода влагалища, канала шейки матки или получением мазков отпечатков.

МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА

В диагностике воспалительных процессов половых путей женщины важнейшую роль играет изучение микрофлоры отделяемого. С современных позиций нормальную микрофлору половых путей рассматривают как совокупность микробиоценозов, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых оболочках. Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору влагалища, находятся между собой в разнообразных взаимоотношениях (нейтрализм, конкуренция, комменсализм, синергизм, паразитизм и др.). Изменение численности того или иного вида микроорганизмов в соответствующем биотопе или появление несвойственных данному месту обитания бактерий служит сигналом для обратимых или необратимых изменений в соответствующем звене микрoэкологической системы. Особенностью нормальной микрофлоры половых путей у жен-

щин является её многообразие. В табл. 3-21 представлен видовой состав нормальной микрофлоры влагалища.

Факультативные лактобациллы преобладают во влагалищном содержимом женщин с регулярным менструальным циклом и беременных, но практически отсутствуют у девочек в препубертатном периоде и у женщин в постменопаузе. Количество лактобацилл во влагалище здоровых женщин составляет 10^5 – 10^7 КОЕ/мл. Продукция эстрогенов у женщин репродуктивного возраста повышает содержание гликогена во влагалищном эпителии. Гликоген метаболизируется в глюкозу и в последующем с помощью лактобацилл — в молочную кислоту. Она обеспечивает низкий уровень pH (менее 4,5), способствует росту кислотофильных микроорганизмов, в частности лактобактерий. Помимо лактобактерий в состав влагалищного биоценоза входят более 40 видов других бактерий, однако их доля не превышает 5% общего количества микроорганизмов. У здоровых небеременных женщин ранговая последовательность бактериальных видов следующая: лактобациллы, бифидобактерии, пептококки, бактероиды, эпидермальные стафилококки, коринебактерии, гарднереллы, мобилунгус, микоплазмы. Соотношение анаэробной флоры к аэробной составляет 10:1.

Таблица 3-21. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища

Микроорганизмы	Содержание, частота обнаружения
Общее количество микроорганизмов	10^5 – 10^7 /мл
Факультативные лактобациллы	Более 90%
Другие микроорганизмы:	10%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	36,6%
Бифидобактерии	50%
<i>Candida albicans</i>	25% (у беременных до 40%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	40–50%
<i>Ureaplasma hominis</i>	У 70%
Кишечная палочка	В небольшом количестве
Стафилококки и стрептококки	В небольшом количестве
Анаэробная микрофлора (бактероиды, пептострептококки, клостридии)	В небольшом количестве

Нормальная бактериальная флора выполняет антагонистическую роль, препятствуя инвазии патогенных микроорганизмов, а любая инвазия в здоровый эпителий почти всегда сопровождается изменениями микрофлоры влагалища.

Для оценки состояния микрофлоры влагалища в клинической практике длительное время использовали бактериологическую классификацию о 4 степенях чистоты с учётом количества лактобацилл, наличия патогенных бактерий, лейкоцитов, эпителиальных клеток.

- **I степень.** В мазках эпителиальные клетки и чистая культура факультативных лактобацилл. Реакция влагалищного содержимого кислая (pH 4–4,5).
- **II степень.** Небольшое количество лейкоцитов, палочек факультативных лактобацилл меньше, присутствуют другие сапрофиты, преиму-

щественно грамположительные диплококки, реакция содержимого остаётся кислой (рН 5–5,5).

- **III степень.** Большое количество клеток эпителия, лейкоциты. Факультативные лактобациллы в незначительном количестве, разнообразная кокковая флора; реакция содержимого слабокислая или основная (рН 6–7,2).
- **IV степень.** Клетки эпителия, много лейкоцитов, разнообразная гное-родная флора при полном отсутствии влагалищной палочки, реакция основная (рН выше 7,2).

В настоящее время очевидны условность данной классификации и недостаточная её информативность. Она не учитывает многообразие видов нормальной микрофлоры, их взаимоотношения, а также возможное присутствие патогенных возбудителей, таких как гонококки, трихомонады, грибы, хламидии и др.

Нарушение соотношения содержания различных видов микроорганизмов или видового состава их ассоциаций приводит к возникновению воспалительных процессов влагалища. К механизмам, изменяющим нормальную экосистему влагалища, относятся: гормональные факторы, определяющие содержание гликогена в клетках эпителия; микробный антагонизм; нарушение иммунной системы; сексуальное поведение.

Для правильной интерпретации патологических изменений при воспалительных процессах в половых путях женщин важное значение имеет знание цитоморфологических особенностей нормальной слизистой оболочки влагалища.

Эпителий влагалища (многослойный плоский) на протяжении менструального цикла подвержен циклическим изменениям под влиянием половых гормонов. В многослойном плоском эпителии влагалища можно выделить следующие слои: поверхностный, промежуточный, внешний базальный и внутренний базальный. В первые дни после менструации остаётся приблизительно третья часть влагалищного эпителия, затем на протяжении менструального цикла он снова восстанавливается.

В мазках из влагалища различают четыре вида клеток эпителия.

- Клетки поверхностного слоя большие (35–30 мкм) полигональной формы, ядро маленькое (6 мкм), пикнотичное. Клетки чаще располагаются раздельно. Эти клетки в большом количестве присутствуют с 9-го по 14-й день менструального цикла.
- Клетки промежуточного слоя меньшие по размеру (25–30 мкм), форма неправильная, ядро более крупное, круглое или овальное. Клетки часто располагаются пластами. Присутствуют во всех фазах менструального цикла.
- Клетки парабазального слоя маленькие по размеру, округлой формы, с большим круглым центральнорасположенным ядром. Присутствуют в небольшом количестве только во время менструации и появляются в мазках в период менопаузы или аменореи.
- Клетки базальные (или атрофические) меньше парабазальных, округлой формы, с большим ядром соотношение ядра и цитоплазмы 1:3. Появляются в период менопаузы и при послеродовой аменорее.

Во влагалищных мазках, помимо эпителиальных клеток, могут присутствовать эритроциты (попадают при незначительных повреждениях ткани),

лейкоциты в количестве 6–8, а после овуляции до 15 в поле зрения, они попадают в отделяемое или путём миграции через стенку влагалища, или как составная часть воспалительного экссудата.

Слизистая оболочка цервикального канала покрыта высоким призматическим эпителием с базальным расположением ядер, цитоплазма клеток содержит слизь. Под призматическим эпителием нередко обнаруживают резервные (комбиальные) клеточные элементы. Два вида эпителия — многослойный плоский и призматический — контактируют в области наружного маточного зева. В мазках в норме обнаруживают клетки призматического эпителия, единичные метаплазированные клетки, слизь (в слизистой пробке лейкоцитов может быть очень много — до 60–70 в поле зрения).

Воспалительные заболевания женских половых органов занимают первое место (55–70%) в структуре гинекологической заболеваемости. Значительную долю в них занимают инфекции вульвы, влагалища и шейки матки. У женщин репродуктивного возраста вагиниты развиваются вследствие бактериального инфицирования (40–50%), вульвовагинального кандидоза (20–25%) и трихомониаза (10–15%).

Все воспалительные процессы гениталий делят на неспецифические и вызванные инфекциями, передающимися половым путём.

Исследование влагалищного отделяемого играет важную роль в диагностике воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов. Общие признаки воспалительного процесса — появление лейкоцитов (нейтрофилов и эозинофилов), лимфоидных элементов и макрофагов.

Неспецифические вагиниты — инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами (кишечной палочкой, стрептококками, стафилококками и др.). При неспецифических вагинитах в мазках обнаруживают большое количество лейкоцитов (30–60 и более в поле зрения), ключевые клетки отсутствуют, но достаточно много клеток слущенного эпителия влагалища. Как правило, обнаруживают несколько видов микроорганизмов. В целом микроскопическая картина характерна для воспалительного экссудата.

Бактериальный вагиноз — неспецифический (похожий на воспалительный) процесс, при котором во влагалищном отделяемом не обнаруживают патогенных возбудителей (на его долю приходится 40–50% всех инфекционных вагинитов). В настоящее время бактериальный вагиноз рассматривают как дисбактериоз влагалища, в основе которого лежит нарушение микробиоценоза.

Наиболее информативный лабораторный метод диагностики бактериального вагиноза — обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток (слущенных клеток влагалища, покрытых большим количеством мелких грамотрицательных бактерий). Эти клетки выявляют у 94,2% пациенток, в то время как у здоровых женщин они отсутствуют. Наиболее объективный способ идентификации ключевых клеток — исследование клеточных краев эпителия. Ключевыми считают эпителиальные клетки, края которых размыты, нечётко различимы ввиду прикрепления к ним бактерий. Кроме ключевых клеток, в пользу бактериального вагиноза при микроскопии с физиологическим раствором свидетельствует наличие мелких бактерий при отсутствии лактобацилл.

Количество различных факультативных (*Gardnerella vaginalis*) и анаэробных (бактероиды) бактерий при бактериальном вагинозе выше, чем у здоровых женщин. Фактически общее содержание бактерий во влагалище возрастает до 10^{11} в 1 мл. В отличие от пациенток с нормальной микрофлорой, у больных с бактериальным вагинозом преобладают не факультативные, а анаэробные лактобациллы. Уменьшение количества факультативных лактобацилл приводит к снижению образования молочной кислоты и повышению pH. У больных бактериальным вагинозом pH влагалища находится в пределах 5–7,5.

Gardnerella vaginalis (выявляют у 71–92% больных, составляет более 5% всех представителей микрофлоры) и другие анаэробы способствуют интенсификации процессов отторжения эпителиальных клеток, особенно в условиях щелочной среды, что приводит к образованию патогномичных ключевых клеток.

Вследствие увеличения количества факультативных анаэробов при бактериальном вагинозе возрастает продукция аномальных аминов. Амины при увеличении вагинального pH становятся летучими, обуславливая типичный «рыбный запах» влагалищного отделяемого. Для его выявления в лаборатории проводится амино-тест (специфический запах появляется при добавлении 10% раствора гидроксида калия к капле влагалищного секрета).

При окраске мазков по Граму у больных бактериальным вагинозом в иммерсионном поле обнаруживают менее 5 лактобацилл и более 5 гарднерелл или других микроорганизмов. Наличие большого количества лейкоцитов в мазках из влагалища не считают характерным для бактериального вагиноза.

Критерии постановки диагноза бактериального вагиноза следующие.

- Положительный амино-тест.
- pH вагинального отделяемого $>4,5$.
- Ключевые клетки в мазках, окрашенных по Граму.

Трихомониаз относится к специфическим воспалительным заболеваниям женских половых органов (на его долю приходится 15–20% всех инфекционных вагинитов). Диагностика трихомониаза основана на бактериоскопическом обнаружении влагалищных трихомонад после окраски мазков по Граму, Романовскому–Гимзе, метиленовым синим, или в нативных препаратах (для трихомонад характерна овальная или округлая форма, наличие жгутиков и толчкообразные движения). Постоянные идентификационные морфологические признаки влагалищных трихомонад в мазках — характерное, интенсивно окрашенное, эксцентрично расположенное ядро и нежно-ячеистая цитоплазма. Следует отметить, что не всегда при микроскопическом исследовании сразу удаётся выявить трихомонады (чувствительность метода 40–80%). Поэтому необходимо брать материал для исследования повторно. В связи с воспалительным процессом в мазках обнаруживают эпителиальные клетки различной величины, клетки с увеличенным ядром, двоядерные клеточные элементы, очаговые скопления лейкоцитов в виде «пушечного ядра» на поверхности плоского эпителия. Лучшие результаты даёт просмотр нативного препарата в микроскопе с тёмнопольным конденсатором, так как при этом обнаруживаются единичные и слабоподвижные особи в скоплениях клеточных элементов за счёт хорошо видимого движения жгутиков. При исследовании нативных препаратов следует помнить

о возможности обнаружения, особенно в моче, жгутиковых простейших семейства бодонидов. В отличие от трихомонад они обладают меньшими размерами и имеют лишь 2 жгутика, что обуславливает их быстрое поступательное движение по прямой. При исследовании окрашенных мазков возможны ошибки, поскольку эпителиальные клетки могут быть приняты за трихомонады.

Диспансерное наблюдение с исследованием мочи и отделяемого из влагалища у женщин, перенёсших трихомониаз, следует проводить в течение не менее двух менструальных циклов.

Гонорея. При исследовании влагалищных мазков для гонореи характерно внутриклеточное расположение гонококков (в лейкоцитах), их бобовидная форма и отрицательная окраска по Граму.

Кандидоз гениталий вызывают дрожжеподобные грибы рода *Candida* (на его долю приходится 20–25% всех инфекционных вагинитов). Для диагностики кандидоза проводят микроскопическое исследование взятого из очага поражения материала (чувствительность метода 40–60%). При кандидозе гениталий в острый период заболевания лактобациллы во влагалищном отделяемом обнаруживают в незначительном количестве (в среднем — 16,6% всей микрофлоры) либо они вообще отсутствуют. У 75% больных pH влагалища находится в пределах 5–5,5, что считают весьма информативным для диагностики кандидоза. Присутствие мицелия и спор во влажных мазках, обработанных 10% раствором гидроксида калия, подтверждает диагноз.

Изменения при исследовании отделяемого влагалища при различных заболеваниях приведены в табл. 3-22 [Шерард Дж., 2001].

Таблица 3-22. Результаты исследования отделяемого влагалища при различных заболеваниях

Результаты исследования	Бактериальный вагиноз	Трихомониаз	Кандидоз
pH	>4,5	>4,5	4,0–4,5
Микроскопия влажного препарата (отделяемое с латеральной стенки влагалища, разведённое в 0,9% растворе натрия хлорида)	Ключевые клетки	Подвижные жгутиковые простейшие (обнаруживают в 40–80% случаев)	Псевдогифы (обнаруживают в 40–60%)
Микроскопия мазка, окрашенного по Граму (отделяемое с латеральной стенки влагалища)	Ключевые клетки		Споры/ псевдогифы (обнаруживают в 40–60% случаев)
Амино-тест	Положительный	Обычно положительный	Отрицательный

ЦИТОЛОГИЯ ВЛАГАЛИЩНОГО МАЗКА

Цитологическое исследование влагалищного мазка проводят для оценки функции яичников. В зависимости от соотношения клеток разных слоев эпителия в мазках различают 4 типа клеточных реакций, которые позволяют судить о функциональном состоянии яичников.

- **I тип.** Мазки, отражающие значительную недостаточность эстрогенов, состоят из базальных клеток с крупными ядрами и лейкоцитов; клетки вышележащих слоев отсутствуют.
- **II тип.** При средней степени недостаточности эстрогенов в мазках определяются преимущественно парабазальные клетки с крупными ядрами; лейкоциты или отсутствуют, или их немного; могут быть базальные и промежуточные клетки.
- **III тип.** При незначительной недостаточности эстрогенов в мазке преимущественно содержатся клетки промежуточного слоя с ядрами средней величины, единичные поверхностные клетки и клетки базального слоя.
- **IV тип.** При достаточной секреции эстрогенов мазок состоит из клеток поверхностного эпителия.

В клинической практике мазки не всегда можно отнести строго к тому или иному типу. Иногда наблюдают смешанные картины, которые классифицируют как промежуточные типы. Кроме того, тип мазка зависит и от фазы менструального цикла. При нормальном овариально-менструальном цикле в фазе пролиферации наблюдают III тип мазка, а в период овуляции — III или IV тип.

Исследование влагалищного мазка для решения вопроса о функциональном состоянии яичников нельзя проводить при выделениях воспалительного характера, после влагалищных манипуляций и при внутривлагалищном введении ЛС.

Для более точной оценки гормональной стимуляции по цитологическому методу используют следующие индексы.

- Кариопикнотический индекс (КПИ) — отношение поверхностных клеток с пикнотическими ядрами (меньше 5 мкм) к поверхностным клеткам с ядрами более 6 мкм. При нормальной реакции рН влагалища величина КПИ (%) строго зависит от фазы овуляторного менструального цикла (табл. 3-23).

Таблица 3-23. Показатели КПИ в течение овуляторного менструального цикла

	Дни менструального цикла					
	–10–8	–6–4	–2–0	+2–(+4)	+6–(+8)	+10–(+12)
КПИ, %	20–40	50–70	80–88	60–40	30–25	25–20

- Атрофический индекс — отношение количества клеток глубоких слоев (базальных и парабазальных) к общему количеству клеток.
- Индекс промежуточных клеток — отношение количества промежуточных клеток к общему количеству клеток мазка.
- Эозинофильный индекс (ацидофильный) — отношение поверхностных ацидофильных клеток к поверхностным базофильным клеткам. Чем сильнее эстрогенная стимуляция, тем больше появляется в мазках поверхностных эозинофильно-окрашиваемых клеток.
- Индекс созревания — дифференцированный подсчет клеточных популяций, выражается в процентах. При подсчете индекса созревания мазок должен включать только свободно отделившиеся клетки с нормальной морфологией. Чем выше степень созревания эпителия, тем

больше в мазках клеток с высоким индексом созревания и тем выше будет общая сумма, полученная при подсчёте клеточного состава мазка.

Для выведения индексов считают не менее 200 клеток. Результат выражают в процентах. Наибольшее значение имеет КПИ, показатели которого более точно совпадают с уровнем выделения гормонов. Во время нормального менструального цикла КПИ меняется следующим образом: во время менструации до 80–88%, в прогестероновую фазу до 20%; в лютеиновую фазу до 20–25%, то есть максимальным он бывает при IV типе влагалищных мазков.

Атрофический индекс бывает высоким (50–100%) при I и II типах влагалищных мазков; индекс промежуточных клеток достигает 50–75% при II и III типах, а подъём эозинофильного индекса (до 70%) наблюдается во время овуляции. Оценку кольпоцитогаммы проводят по схеме Видаля, представленной в табл. 3-24.

Таблица 3-24. Схема Видаля для оценки кольпоцитогаммы [Кост Е.А., 1975]

Тип клеточных реакций	Индекс влагалищного эпителия, %		
	атрофический	промежуточных клеток	кариопикнотический
I	100	0	0
I–II	75	25	0
II	50	50	0
II–III	25	75	0
III	0	75	25
III–IV	0	75–50	25–50
IV	0	50–25	50–75

Следует отметить, что в последнее время цитологический метод оценки функции яичников вытесняется определением концентрации половых гормонов в крови.

Помимо оценки функционального состояния яичников, цитологическое исследование мазков из влагалища имеет важное значение для выявления атипичных клеток. Признаки последних включают: полиморфизм клеток и их ядер, выраженная анизохромия цитоплазмы, ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического индекса, неравномерное, грубое распределение хроматина в клетках, увеличение количества ядрышек, обнаружение фигур митотического деления. Формулировка цитологического заключения имеет важное значение для правильной оценки клиницистами полученных данных. Наибольшее распространение в мире получила классификация цитологических заключений по Папаниколу. Она включает 5 групп.

- **I группа** — атипических клеток нет. Нормальная цитологическая картина, не вызывающая подозрений.
- **II группа** — изменение морфологии клеточных элементов, обусловленных воспалением.
- **III группа** — присутствуют единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер, однако окончательный диагноз установить не удастся. Необходимо повторное цитологическое исследование, по рекомендации — гистологическое.

- **IV группа** — обнаруживают отдельные клетки с явными признаками злокачественности: аномальная цитоплазма, изменённые ядра, хроматиновые аберрации, увеличение массы ядер.
- **V группа** — в мазках присутствует большое количество типично раковых клеток. Диагноз злокачественного процесса не вызывает сомнений.

Общеклиническое исследование отделяемого из цервикального канала

Исследование отделяемого из цервикального канала в гинекологической практике производят с целью выявления клеток злокачественной опухоли, обнаружения простейших (трихомонад) и флоры (гонококки и др.), в акушерской практике — с целью диагностики раннего разрыва плодного пузыря. Выявление клеток злокачественных новообразований — достоверный признак характера процесса. Выявление капель жира, пушковых волос, «чешуек» свидетельствует (в 99–100% случаев) о раннем отхождении околоплодных вод. Трактовку результатов исследования отделяемого из цервикального канала на простейшие и микрофлору — см. выше в разделе «Общеклиническое исследование отделяемого из влагалища».

Общеклиническое исследование отделяемого из уретры

Отделяемое из уретры исследуют в основном для диагностики воспалительного процесса при негонококковых уретритах, гонорее, трихомониазе, хламидиозе, сифилисе и др. Кроме того, исследование позволяет дифференцировать ряд патологических и физиологических состояний, характеризующихся выделением из уретры (простаторея, сперматорея, уретрорея).

При исследовании отделяемого из уретры количество и состав клеточных элементов зависят главным образом от остроты и продолжительности воспалительного процесса. Согласно Европейскому руководству по уретритам (2001) диагноз уретрита должен быть подтверждён обнаружением полинуклеарных нейтрофилов в переднем отделе уретры, поскольку выделения у мужчин не всегда свидетельствуют о патологии. Информативным материалом для исследования служат мазки из уретры и/или первая порция мочи. Проведение двух видов исследований позволяет выявить случаи, которые могут быть пропущены при использовании только одного из них. Воспалительное состояние слизистой оболочки мочеиспускательного канала (уретрит) выражается наличием не менее 5 полинуклеарных нейтрофилов в поле зрения при иммерсионном увеличении микроскопа. О глубине патологического процесса в уредре свидетельствует преобладание в мазках-отпечатках цилиндрических и парабазальных клеток эпителия. При первичном просмотре препаратов можно сделать следующие практические выводы.

- Преобладают лейкоциты (нейтрофилы и лимфоциты) — острый уретрит или обострение хронического уретрита; при высоком содержании эозинофилов (свыше 5–10%) — аллергический уретрит.
- Преобладают клетки эпителия при небольшом количестве лейкоцитов — хронический уретрит с метаплазией эпителия (десквамативный уретрит) или лейкоплакия уретры.

- Значительное количество эритроцитов наряду с лейкоцитами и эпителиальными клетками — травматический уретрит, опухоль уретры, кристаллурия, изъязвление слизистой оболочки и др.
- Лейкоциты отсутствуют или только единичные в поле зрения при большом увеличении микроскопа — простаторея (присутствуют липоидные зерна); сперматорея (множество сперматозоидов); уретрорея (преобладает слизь без форменных элементов — секрет уретральных желёз).
- При небольшом содержании полинуклеарных нейтрофилов массивные скопления мелких плеоморфных палочек на клетках эпителия (ключевые клетки) — уретрит, обусловленный *Corynebacterium vaginale*.
- Присутствуют ключевые клетки, в большом количестве разнообразные бактерии, полинуклеарные нейтрофилы единичные, фагоцитарная реакция отсутствует — бактериорея.

При более детальном исследовании мазков критерии постановки диагноза уретрита согласно Европейскому руководству по уретритам (2001) следующие.

- Окрашенный по Граму мазок из уретры, содержащий не менее 5 полинуклеарных нейтрофилов в поле зрения при большом увеличении ($\times 1000$) микроскопа (среднее из 5 и более полей с наибольшей концентрацией полинуклеарных нейтрофилов), и/или:
- обнаружение не менее 10 полинуклеарных нейтрофилов в поле зрения при большом увеличении ($\times 1000$) микроскопа (среднее из 5 и более полей с наибольшей концентрацией полинуклеарных нейтрофилов) в окрашенном по Граму препарате из образца первой порции мочи.

Чувствительность приведённых выше тестов зависит от того, как долго пациент не мочился перед взятием материала на исследование. Обычно рекомендуется промежуток 4 ч.

При выявлении воспалительного процесса в уретре необходимо установить его этиологию. Уретрит бывает либо гонококковый (при обнаружении *Neisseria gonorrhoeae*), либо негонококковый (гонококки не выявляют). Значительная часть негонококковых уретритов обусловлена хламидиями. Случаи, при которых не удаётся обнаружить ни хламидии, ни гонококки, относят к негонококковым нехламидийным уретритам (неспецифическим уретритам).

Для исследования на гонококки одновременно берут отделяемое из уретры, предстательной железы, мочу у мужчин и отделяемое из влагалища, шейки матки, парауретральных протоков, промывные воды прямой кишки у женщин. Для диагностики применяют бактериоскопический метод (окраска мазка по Граму), который при острой гонорее у мужчин обладает высокой чувствительностью и специфичностью (95 и 98% соответственно). При хронических и леченых случаях заболевания у мужчин положительный результат наблюдают только в 8–20% случаев. У мужчин в острых случаях поражается уретра, в хронических — предстательная железа, семенные пузырьки; у женщин первично поражаются бартолиновые железы, влагалище и уретра, позже — слизистая оболочка шейки матки, фаллопиевы трубы, прямая кишка, у девочек — влагалище, уретра, прямая кишка, конъюнктива глаз. Однократный отрицательный результат не доказателен, поэтому необходимы повторные исследования.

При исследовании мазков у больных гонореей в основном наблюдают бактериоскопическую картину трёх видов:

- лейкоциты покрывают всё поле зрения, гонококки часто расположены внутриклеточно, часть из них локализуется внеклеточно; другие микроорганизмы отсутствуют;
- клеточная картина та же, но отсутствуют гонококки и посторонняя микрофлора (такая картина характерна для хронической гонореи);
- небольшое количество дегенерированных лейкоцитов и обильная посторонняя микрофлора, появление которой свидетельствует об улучшении течения процесса (при лечении).

Трихомоиаз широко распространён среди женщин в возрасте 2–40 лет, реже его выявляют у мужчин и исключительно редко — у детей. Возбудитель заболевания — *Trichomonas vaginalis*. Заболевание у женщин характеризуется жидкими, пенистыми или гнойными выделениями, раздражением слизистой оболочки влагалища. У большинства мужчин заболевание протекает незаметно, в ряде случаев отмечают так называемое «утреннее истечение» (выделение из уретры капли гноя) и лишь у незначительной части инфекция принимает острую форму с явлениями уретрита и простатита. У женщин трихомонады обнаруживаются в основном в вульве и вагине, реже в уретре, шейке матки. У мужчин поражаются уретра, простата, семенные пузырьки.

Хламидиоз. Бактериоскопическими методами хламидиоз диагностируют редко, преимущественно применяют серологические методы или ПЦР.

Кандидоз. *Candida* — самый частый возбудитель микотических уретритов, передающихся половым путём. Намного реже кандидозный уретрит развивается как следствие дисбактериоза после лечения антибиотиками. В мазках из уретры обнаруживается мицелий и споры, что подтверждает диагноз.

Общеклиническое исследование секрета предстательной железы

Секрет предстательной железы получают после энергичного массажа предстательной железы.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Количество. Нормальное количество секрета колеблется от 3–4 мл до 1–2 капель.

Цвет. Жидкость беловатого цвета, густой, вязкой консистенции. При гнойных процессах в предстательной железе жидкость становится мутно-жёлтой, а примесь крови придаёт ей различные оттенки красного цвета.

Запах. В норме имеет характерный запах в связи с наличием особого соединения — спермина. Воспалительные и другие патологические процессы в предстательной железе придают различный запах секрету.

Реакция (рН). В норме рН слабокислая; при воспалительных процессах в предстательной железе рН сдвигается в кислую сторону.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Лейкоциты. В нормальном секрете количество лейкоцитов составляет от 0 до 10–12 в поле зрения или до 2000 в 1 мл при подсчёте в камере. Коли-

чество их увеличивается при воспалительных процессах, однако на результаты влияет техника взятия материала и примесь содержимого уретры.

Эритроциты в нормальном секрете единичные; увеличенное количество выявляют при воспалительных процессах и новообразованиях.

Эпителиальные клетки. Выводные протоки предстательной железы выстланы цилиндрическим и переходным эпителием. В норме в секрете обнаруживают единичные клетки цилиндрического эпителия. Большое количество эпителиальных клеток, особенно в состоянии жирового перерождения и в сочетании с множеством лейкоцитов, свидетельствует о воспалительном процессе.

Макрофаги обнаруживают при хронических воспалительных процессах и при застое секрета.

Гигантские клетки типа клеток инородных тел могут быть в тех же случаях, что и макрофаги.

Амилоидные конкременты (тельца) представляют собой сгущённый секрет железы, имеют овальную форму и слоистое строение, иногда неправильную форму. В норме отсутствуют. Их появление указывает на застой в простате, что может иметь место при воспалительных процессах, аденомах, у лиц пожилого возраста при гипертрофии железы.

Лецитиновые зёрна — специфический продукт секреции эпителия предстательной железы, придают секрету молочный вид, относятся к фосфатидам; нормальный секрет богат ими. Уменьшение их количества наряду с увеличением количества лейкоцитов наблюдают при злокачественных опухолях простаты, воспалительных процессах. В секрете предстательной железы могут быть тельца Труссо–Лаллемана, напоминающие восковидные цилиндры, и кристаллы Беттхера, похожие на кристаллы Шарко–Лейдена. Появление их связывают с простатитами.

Клетки злокачественных новообразований. Эти клетки чаще обнаруживают в виде комплексов с фестончатыми краями, со стёртыми границами между клетками.

Элементы гриба находят при грибковом поражении простаты.

Ретенционный синдром (синдром застоя) наблюдают при аденоме железы; проявляется обилием макрофагов, наличием многоядерных клеток типа инородных тел и амилоидных телец.

Общеклиническое исследование семенной жидкости

Исследование семенной жидкости необходимо для решения вопроса о способности обследуемого производить потомство. Причиной бесплодия мужчин могут быть заболевания яичек, простаты, нарушения проводимости семявыводящих путей, заболевания и пороки развития уретры. Исследование эякулята — один из методов диагностики гормональных нарушений регуляции репродуктивной системы. Нормальные результаты исследования эякулята в большинстве случаев позволяют исключить гормональные нарушения как причину бесплодия.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Количество. В норме у здоровых половозрелых мужчин выделяется 2–6 мл эякулята. Полиспермия — увеличение объёма семенной жидкости более 6 мл. Полиспермию учитывают только в сочетании с количеством сперма-

тозоидов в 1 мл эякулята. Олигоспермия — выделение количества семени менее 2 мл. Уменьшение объёма эякулята менее 1 мл всегда расценивают как патологию: такой эякулят часто не содержит сперматозоидов и возможен при атрофии яичек. Реже малый объём эякулята в сочетании с отсутствием сперматозоидов и клеток сперматогенеза (аспермия) наблюдают при облитерации обоих семявыбрасывающих протоков. Аспермия при облитерации семявыносящих протоков не сопровождается уменьшением объёма эякулята. Увеличение и уменьшение объёма эякулята обусловлено изменениями секрети предстательной железы и семенных пузырьков и тесно связано с заболеваниями этих органов (или их возрастными изменениями).

Цвет нормальной семенной жидкости серовато-белый или молочный. Примесь лейкоцитов придаёт эякуляту желтоватый оттенок, эритроцитов — розовый или красный. Бурый цвет эякулята обусловлен примесью изменённой крови.

Специфический запах семени — запах «свежих каштанов», обусловлен наличием в сперме нормального количества сперматозоидов. Если количество сперматозоидов резко снижается, запах спермы становится слабым, а при полном их отсутствии может совсем не определяться.

Консистенция. В норме сразу после эякуляции сперма имеет густую, вязкую консистенцию, обусловленную свёртыванием секрета семенных пузырьков. Под влиянием ферментов предстательной железы через 10–30 мин после получения спермы происходит полное разжижение эякулята. Если эякулят длительное время остаётся вязким, полувязким или вообще не разжижается, следует думать о воспалении предстательной железы или семенных пузырьков. Вязкая консистенция спермы препятствует движению сперматозоидов, которые либо вообще не могут двигаться, либо быстро теряют подвижность.

В нормальном эякуляте pH колеблется от 7,2 до 8. Постоянная pH среды обеспечивает высокую подвижность сперматозоидов. При воспалении предстательной железы pH становится резко основной (pH 9–10). При заболевании семенных пузырьков или семявыносящего протока реакция эякулята сдвигается в кислую сторону (pH 6–6,5), вследствие отсутствия в нём секрета придаточных половых желёз. Если pH семенной жидкости становится меньше 6, сперматозоиды теряют подвижность и можно констатировать некроспермию.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Микроскопическое исследование эякулята производят после его полного разжижения; изучают нативный препарат, подсчитывают количество сперматозоидов в камере Горяева и анализируют окрашенный мазок. При изучении нативного препарата определяют подвижность сперматозоидов. Сперматозоиды подсчитывают в следующем порядке.

- Активно-подвижные: совершающие поступательные движения и пересекающие поле зрения микроскопа менее чем за 1 с; в норме их более 50%.
- Малоподвижные: с замедленным поступательным движением; в норме их менее 50%, а также с маневрным, колебательным или маятникообразным движением (менее 2%).
- Неподвижные; в норме отсутствуют.

Исследование нативного препарата даёт ориентировочное представление о количестве сперматозоидов. При подсчёте сперматозоидов в камере Горяева определяют их количество в 1 мл эякулята и во всём полученном материале. В норме у здорового мужчины в 1 мл эякулята содержится более 20 миллионов сперматозоидов, а во всём выделенном эякуляте — более 80 миллионов. Уменьшение количества сперматозоидов менее 20 миллионов в 1 мл эякулята расценивают как олигозооспермию (I степень — 10–19 млн в 1 мл, II — менее 10 млн в 1 мл).

Патологические формы сперматозоидов также обнаруживают в камере Горяева, их содержание в норме не превышает 40%. В среднем в сперме здорового мужчины 81% составляют нормальные сперматозоиды, 15% сперматозоидов имеют патологию в области головки, 2% — патологию шейки, 2% — патологию хвоста [Евдокимов В.В. и др., 1995]. Увеличение в эякуляте неподвижных (мёртвых) сперматозоидов называют некрозооспермией.

Клетки сперматогенеза, которые в норме представлены сперматидами, обнаруживают в каждом эякуляте. Их содержание в сперме не превышает 2–4%; увеличение до 10% и более указывает на нарушение сперматогенеза.

Увеличение содержания в эякуляте патологических форм сперматозоидов — тератоспермия. К патологическим формам относятся сперматозоиды с огромными головками, с двумя головками, с двумя хвостами, без хвоста, с утолщённым деформированным телом, с деформированной шейкой, с причудливо закрученным вокруг головки хвостом, с петлёй в верхней трети хвоста. Тератоспермия резко уменьшает возможность оплодотворения, а если оно произошло, увеличивает возможность возникновения пороков развития у плода. Тератоспермия обычно сочетается с уменьшением количества сперматозоидов и их подвижности. Полное отсутствие сперматозоидов в препарате — азооспермия. Если в исследуемом эякуляте не обнаружены ни сперматозоиды, ни клетки сперматогенеза, то констатируют аспермию. Эта патология связана с глубоким угнетением сперматогенеза (атрофия семенного эпителия в извитых канальцах, утолщение базальной мембраны или их гиалинизация, отсутствие в организме гипофизарных гонадотропинов).

При изучении нативного препарата иногда выявляют агглютинацию — образование кучек сперматозоидов, склеенных головками или хвостами. В нормальном эякуляте сперматозоиды не агглютинируют. Нельзя принимать за агглютинацию хаотическое скопление, нагромождение сперматозоидов и их способность скапливаться вокруг комочков слизи, клеток, детрита, такое явление носит название «псевдоагглютинация». Агглютинация обусловлена появлением АТ против сперматозоидов, её степень оценивают следующим образом:

- слабая — в нативном препарате склеены единичные сперматозоиды;
- средняя — склеены до 50% сперматозоидов, но только в области головки;
- сильная — сперматозоиды склеены как головками, так и хвостами;
- массовая — склеены почти все сперматозоиды.

Изучение морфологии клеток сперматогенеза, их дифференциацию с лейкоцитами проводят в окрашенном препарате. В эякуляте в норме содержится 4–6 лейкоцитов в поле зрения; увеличение их содержания (как следствие воспаления) называют пиоспермией.

Эритроциты обычно отсутствуют. Появление в эякуляте эритроцитов — гемоспермию — наблюдают при варикозном расширении вен семенных пузырьков, камнях в предстательной железе, папилломе семенного пузырька и новообразованиях.

Липоидные тельца (лецитиновые зерна) — продукт секреции предстательной железы. В нормальном эякуляте содержатся в большом количестве.

Кристаллы спермина в норме могут появляться при переохлаждении спермы. Появление в эякуляте кристаллов спермина указывает на недостаточную функцию сперматогенеза. Выявление в эякуляте амилоидных конкрементов свидетельствует о патологическом процессе в предстательной железе (хронический простатит, аденома).

Глава 4

Биохимические исследования

Белки и белковые фракции

Белки представляют собой высокомолекулярные полипептиды, состоящие из более чем 20 видов α -аминокислот. Условной границей между крупными полипептидами и белками служит мол. масса 8000–10 000. Различают простые и сложные белки. Простые белки содержат только аминокислоты, а сложные — ещё и неаминокислотные компоненты: гем, производные витаминов, липиды или углеводы и др. Белки играют центральную роль в процессах жизнедеятельности клеток (например, ферменты) и в формировании клеточных структур.

Плазма крови человека содержит более 100 различных белков, различающихся по происхождению и функциям. Из 9–10% сухого остатка плазмы крови на долю белков приходится 6,5–8,5%. При использовании метода высаливания нейтральными солями белки плазмы крови можно разделить на 3 группы: альбумины — 4–5%, глобулины — 2–3%, фибриноген — 0,2–0,4%.

Концентрация белков в плазме крови зависит от соотношения между скоростью их синтеза и выведения из организма, а также объёма распределения.

Многие белки образуются в печени, плазматические клетки и лимфоциты синтезируют Ig, макрофаги — белки системы комплемента. Пассивная потеря белков с низкой молекулярной массой происходит через почечные клубочки и стенку кишечника. Часть из этих белков подвергается реабсорбции (через клетки почечных канальцев) либо захватывается и расщепляется в слизистой оболочке кишечника. Большинство белков плазмы после их захвата путём пиноцитоза катаболизируется в клетках эндотелия капилляров или мононуклеарных фагоцитах.

Поскольку при многих заболеваниях наблюдают изменения в содержании отдельных белков, исследование их концентрации в крови широко используют в диагностических целях. В биологических жидкостях определяют общий белок, фракции белков и индивидуальные белки.

Общий белок в сыворотке крови

Референтные величины концентрации общего белка в сыворотке крови — 65–85 г/л.

Концентрация общего белка в сыворотке крови зависит главным образом от синтеза и распада двух основных белковых фракций — альбумина и глобулинов. Физиологические роли белков крови многочисленны, основные из них следующие:

- поддерживают коллоидно-онкотическое давление, сохраняя объём крови, связывая воду и задерживая её, не позволяя выходить из кровеносного русла;

- принимают участие в процессах свёртывания крови;
- поддерживают постоянство рН крови, формируя одну из буферных систем крови;
- соединяясь с рядом веществ (ХС, билирубин и др.), а также с ЛС, доставляют их в ткани;
- поддерживают нормальный уровень катионов в крови путём образования с ними недиализируемых соединений (например, 40–50% кальция сыворотки связано с белками; значительная часть железа, меди, магния и других микроэлементов также связана с белками);
- играют важнейшую роль в иммунных процессах;
- служат резервом аминокислот;
- выполняют регулирующую функцию (гормоны, ферменты и другие биологически активные белковые вещества).

Синтез белков плазмы крови осуществляется в основном в клетках печени и ретикулоэндотелиальной системы. Пониженная концентрация белков в крови называется гипопроотеинемия, повышенная — гиперпротеинемия.

Гипопроотеинемия возникает вследствие:

- недостаточного введения белка (при длительном голодании или при продолжительном соблюдении безбелковой диеты);
- повышенной потере белка (при различных заболеваниях почек, кровопотерях, ожогах, новообразованиях, сахарном диабете, асците);
- нарушении образования белка в организме, при недостаточности функции печени (гепатиты, циррозы, токсические повреждения), длительном лечении ГК, нарушении всасывания (при энтеритах, энтероколитах, панкреатитах);
- сочетания различных из перечисленных выше факторов.

Гиперпротеинемия нередко развивается как следствие дегидратации в результате потери части внутрисосудистой жидкости. Это происходит при тяжёлых травмах, обширных ожогах, холере. При острых инфекциях концентрация общего белка часто повышается вследствие дегидратации и одновременного возрастания синтеза белков острой фазы. При хронических инфекциях содержание общего белка в крови может нарастать в результате активации иммунологических процессов и повышенного образования Ig. Гиперпротеинемия возникает при появлении в крови парапротеинов — патологических белков, вырабатываемых в большом количестве при миеломной болезни, при болезни Вальденстрёма.

На величину общей концентрации белка могут оказывать влияние положение тела и физическая активность. Активная физическая работа и смена положения тела с горизонтального на вертикальное повышает содержание белка на 10%.

Определение концентрации общего белка позволяет оценить тяжесть нарушения белкового обмена у больного и назначить адекватную терапию.

Альбумин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации альбумина в сыворотке крови — 35–50 г/л (3,5–5 г/дл).

На альбумин в сыворотке крови приходится приблизительно 60% общего белка. Альбумины синтезируются в печени (примерно 15 г/сут), время их полураспада составляет приблизительно 17 дней. Онкотическое давление

плазмы на 65–80% обусловлено альбумином. Альбумины выполняют важную функцию транспортировки многих биологически активных веществ, в частности гормонов. Они способны связываться с ХС, билирубином. Значительная часть кальция в крови также связана с альбумином. Альбумины способны соединяться с различными ЛС.

Возможны как качественные, так и количественные изменения альбуминов плазмы крови. Качественные изменения альбуминов очень редки из-за гомогенного состава этой белковой фракции; количественные изменения проявляются гипер- и гипоальбуминемией.

Гиперальбуминемия наблюдается при дегидратации в случаях тяжёлых травм, при обширных ожогах, холере.

Гипоальбуминемия бывают первичные (у новорождённых детей в результате незрелости печёночных клеток) и вторичные, обусловленные различными патологическими состояниями, аналогичными тем, что вызывают гипопроотеинемия. В понижении концентрации альбуминов может также играть роль гемодилюция, например при беременности. Снижение содержания альбуминов ниже 22–24 г/л сопровождается развитием отёка лёгких.

Белковые фракции сыворотки крови

Для разделения белковых фракций обычно используют метод электрофореза, основанный на различной подвижности белков сыворотки в электрическом поле. Это исследование в диагностическом отношении более информативно, чем определение только общего белка или альбумина. С другой стороны, исследование белковых фракций позволяет судить о характерном для какого-либо заболевания избытке или дефиците белка только в самой общей форме. Фракции белков сыворотки крови, выделяемые при электрофорезе, представлены в табл. 4-1. Анализ результатов электрофореза белков позволяет установить, за счёт какой фракции у больного произошло увеличение или уменьшение концентрации общего белка, а также судить о специфичности изменений, характерных для данной патологии.

Таблица 4-1. Белковые фракции сыворотки крови в норме

Фракции	Содержание, %
Преальбумины	2–7
Альбумины	52–65
α_1 -Глобулины	2,5–5
α_2 -Глобулины	7–13
β -Глобулины	8–14
γ -Глобулины	12–22

Изменения фракции альбуминов. Увеличения абсолютного содержания альбуминов, как правило, не наблюдают. Основные виды гипоальбуминемий рассмотрены выше в разделе «Альбумин в сыворотке крови».

Изменения фракции α_1 -глобулинов. Основные компоненты данной фракции включают α_1 -антитрипсин, α_1 -липопротеид, кислый α_1 -гликопротеид.

- Увеличение фракции α_1 -глобулинов наблюдают при острых, подострых, обострении хронических воспалительных процессов; поражении

печени; всех процессах тканевого распада или клеточной пролиферации.

- Снижение фракции α_1 -глобулинов наблюдают при дефиците α_1 -анти-трипсина, гипо- α_1 -липопротеидемии.

Изменения фракции α_2 -глобулинов. α_2 -Фракция содержит α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеины А, В (апо-А, апо-В), С, церулоплазмин.

- Увеличение фракции α_2 -глобулинов наблюдают при всех видах острых воспалительных процессов, особенно с выраженным экссудативным и гнойным характером (пневмонии, эмпиема плевры, другие виды гнойных процессов); заболеваниях, связанных с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани (коллагенозы, аутоиммунные заболевания, ревматические заболевания); злокачественных опухолях; в стадии восстановления после термических ожогов; нефротическом синдроме; гемолизе крови в пробирке.
- Снижение фракции α_2 -глобулинов наблюдают при сахарном диабете, панкреатитах (иногда), врождённой желтухе механического происхождения у новорождённых, токсических гепатитах.

К α -глобулинам относится основная масса белков острой фазы. Увеличение их содержания отражает интенсивность стрессорной реакции и воспалительных процессов при перечисленных видах патологии.

Изменения фракции β -глобулинов. β -Фракция содержит трансферрин, гемопексин, компоненты комплемента, Ig и липопротеины (ЛП).

- Увеличение фракции β -глобулинов выявляют при первичных и вторичных гиперлипопротеинемиях (ГЛП) (особенно II типа), заболеваниях печени, нефротическом синдроме, кровоточащей язве желудка, гипотиреозе.
- Пониженные величины содержания β -глобулинов выявляют при гипо- β -липопротеинемии.

Изменения фракции γ -глобулинов. γ -Фракция содержит Ig (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), поэтому повышение содержания γ -глобулинов отмечают при реакции системы иммунитета, когда происходит выработка АТ и аутоантител: при вирусных и бактериальных инфекциях, воспалении, коллагенозах, деструкции тканей и ожогах. Значительная гипергаммаглобулинемия, отражая активность воспалительного процесса, характерна для хронических активных гепатитов и циррозов печени. Повышение фракции γ -глобулинов наблюдают у 88–92% больных хроническим активным гепатитом (причём у 60–65% больных оно весьма выраженное — до 26 г/л и выше). Почти такие же изменения отмечают у больных при высокоактивном и далеко зашедшем циррозе печени, при этом нередко содержание γ -глобулинов превышает содержание альбуминов, что считают плохим прогностическим признаком.

При определённых заболеваниях возможен повышенный синтез белков, попадающих в фракцию γ -глобулинов, и в крови появляются патологические протеины — парапротеины, которые выявляют при электрофорезе. Для уточнения характера этих изменений необходим иммуноэлектрофорез. Подобные изменения отмечают при миеломной болезни, болезни Вальденстрёма.

Повышение содержания в крови γ -глобулинов также наблюдают при ревматоидном артрите, СКВ, хроническом лимфолейкозе, эндотелиоме, остеосаркоме, кандидамикозе.

Уменьшение содержания γ -глобулинов бывает первичным и вторичным. Различают три основных вида первичных гипогаммаглобулинемий: физиологическую (у детей в возрасте 3–5 мес), врождённую и идиопатическую. Причинами вторичных гипогаммаглобулинемий могут быть многочисленные заболевания и состояния, приводящие к истощению иммунной системы.

Сопоставление направленности изменений содержания альбуминов и глобулинов с изменениями общего содержания белка даёт основание для заключения, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, в то время как гипопроteinемия обычно обусловлена гипоальбуминемией.

В прошлом широко применяли вычисление альбумин-глобулинового коэффициента, то есть отношения величины фракции альбуминов к величине фракции глобулинов. В норме этот показатель составляет 2,5–3,5. У больных хроническими гепатитами и циррозами печени этот коэффициент понижается до 1,5 и даже до 1 за счёт снижения содержания альбумина и повышения фракции глобулинов.

В последние годы всё больше внимания уделяют определению содержания преальбуминов, особенно у тяжёлых реанимационных больных, находящихся на парентеральном питании. Снижение концентрации преальбуминов — ранний и чувствительный тест белковой недостаточности в организме больного.

Альбумин в моче

Исследование на микроальбуминурию используют для скрининга поражений почек, в частности диабетической нефропатии, что существенно снижает затраты и улучшает прогноз терминальной ХПН.

Частота диабетической нефропатии составляет 40–50% у больных с сахарным диабетом типа 1 и 15–30% у больных с сахарным диабетом типа 2. Опасность этого осложнения состоит в том, что оно развивается медленно и постепенно, поэтому долгое время остаётся незамеченным. Наиболее ранний признак диабетической нефропатии (до появления протеинурии) — микроальбуминурия. Микроальбуминурия — экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина в моче менее 20 мг/л при её разовом анализе. При протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут. Таким образом, диапазон колебаний концентрации альбумина в моче при микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин (табл. 4-2). Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии свидетельствует о вероятном развитии (в течение ближайших 5–7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Другой ранний маркёр диабетической нефропатии (табл. 4-3) — нарушение внутрипочечная гемодинамика (гиперфилтрация, гиперперфузия почек). Гиперфилтрация характеризуется повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше 140 мл/мин. Для определения СКФ используют пробу Реберга–Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина (см. ниже раздел «Клиренс эндогенного креатинина»).

Таблица 4-2. Классификация видов альбуминурии

Вид альбуминурии	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина в моче, мг/л
	при однократном сборе мочи, мкг/мин	За сутки, мг	
Нормоальбуминурия	Менее 20	Менее 30	Менее 20
Микроальбуминурия	20–200	30–300	20–200
Макроальбуминурия	Более 200	Более 300	Более 200

Лабораторный критерий, характеризующий развитие выраженной стадии диабетической нефропатии, — протеинурия (как правило, при неизменённом осадке мочи), снижение СКФ и нарастание азотемии (концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови). У 30% больных развивается нефротический синдром (массивная протеинурия — более 3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отёки). С момента появления постоянной протеинурии темп снижения СКФ составляет в среднем 2 мл/мин-мес, что приводит к развитию терминальной ХПН уже через 5–7 лет после выявления протеинурии.

Таблица 4-3. Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
Гиперфункция почек	Увеличение СКФ более 140 мл/мин	В начале заболевания
Начальные структурные изменений ткани почек	Увеличение почечного кровотока Гипертрофия почек Нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	2–5 лет
Начинающаяся нефропатия	Утолщение базальных мембран капилляров клубочков Расширение мезангиума Сохраняется высокая СКФ Нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут) Микроальбуминурия (30–300 мг/сут)	5–15 лет
Выраженная нефропатия	СКФ высокая или нормальная Нестойкое повышение АД Протеинурия (более 500 мг/сут) СКФ нормальная или умеренно сниженная Артериальная гипертензия	10–25 лет
Уремия	Снижение СКФ менее 10 мл/мин Артериальная гипертензия Симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала сахарного диабета или 5–7 лет от появления протеинурии

На стадии ХПН лабораторные исследования позволяют определять тактику ведения больных с сахарным диабетом.

- При развитии ХПН у больных с сахарным диабетом типа 1 резко снижается суточная потребность в инсулине, в связи с этим возрастает частота гипогликемических состояний, что требует снижения дозы инсулина.
- Больных с сахарным диабетом тип 2, принимающих пероральные гипогликемические препараты, при развитии ХПН рекомендуются переводить на инсулинотерапию, поскольку большинство этих препаратов метаболизируется и выводится почками.
- При концентрации креатинина в сыворотке крови более 500 мкмоль/л (5,5 мг%) необходимо рассмотреть вопрос о подготовке больного к гемодиализу.
- Концентрация креатинина в сыворотке крови 600–700 мкмоль/л (8–9 мг%) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 10 мл/мин считаются показанием к проведению трансплантации почки.
- Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови до 1000–1200 мкмоль/л (12–16 мг%) и снижение СКФ менее 10 мл/мин считают показанием к проведению программного гемодиализа.

Почечная недостаточность, связанная с диабетической нефропатией, служит непосредственной причиной смерти приблизительно в половине случаев сахарного диабета типа 2. Весьма важна для клинициста частота проведения лабораторных исследований для наблюдения за динамикой развития диабетической нефропатии. Согласно рекомендации экспертов ВОЗ, при отсутствии протеинурии исследование на микроальбуминурию необходимо проводить:

- у больных с сахарным диабетом типа 1 не реже 1 раза в год спустя 5 лет от начала заболевания (при возникновении сахарного диабета после полового созревания) и не реже 1 раза в год с момента установления диагноза диабета в возрасте до 12 лет;
- у больных с сахарным диабетом типа 2 не реже 1 раза в год с момента установления диагноза.

При нормальной экскреции альбумина с мочой следует стремиться поддерживать фракцию гликозилированного Hb (HbA_{1c}) на уровне не более чем 6%.

При наличии протеинурии у больных сахарным диабетом не реже 1 раза в 4–6 мес исследуют скорость нарастания протеинурии (в суточной моче) и скорость снижения СКФ.

В настоящее время тест на микроальбуминурию необходимо рассматривать как показатель оценки функции плазматических мембран высокодифференцированных клеток. В норме отрицательно заряженный альбумин не проходит через гломерулярный фильтр почек, прежде всего вследствие наличия высокого отрицательного заряда на поверхности эпителиальных клеток. Этот заряд обусловлен структурой фосфолипидов клеточных мембран, богатых полиеновыми (полиненасыщенными) жирными кислотами. Снижение количества двойных связей в ацильных остатках фосфолипидов уменьшает отрицательный заряд, и альбумин начинает фильтроваться в первичную мочу в повышенном количестве. Все эти изменения возникают при развитии атеросклероза, поэтому микроальбуминурия развивается

у пациентов с наследственными формами ГЛП, ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией, а также у 10% практически здоровых людей (при скрининговых исследованиях) и у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Изменения структуры фосфолипидов плазматических мембран высокодифференцированных клеток возникают при атеросклерозе и немедленно сказываются на заряде мембран, поэтому исследование на микроальбуминурию позволяет выявить ранние стадии заболевания.

Специфические белки

Специфические белки крови выполняют различные функции: осуществляют транспорт различных веществ, участвуют в свёртывании крови, ингибируют протеолитические ферменты, активно участвуют в иммунологических реакциях. Помимо выполнения специфических функций, белки крови участвуют в общих реакциях организма на различные патологические процессы, отражая при этом, в определённой степени, состояние органов и тканей, что нашло применение в клинической практике.

На течение воспалительной реакции оказывают влияние многие органы и ткани, главным образом с помощью промежуточных метаболитов. Особая роль принадлежит печени. Вскоре после начала воспалительного процесса в печени изменяется скорость синтеза определённых белков, что немедленно отражается на содержании в крови. Белки, синтез которых неспецифически увеличивается в ответ на патологические процессы разного характера (воспаление, повреждение, злокачественные новообразования, а также при беременности) называют реактантами острой фазы воспаления.

Степень повышения концентрации реактантов острой фазы воспаления варьирует. Содержание СРБ может возрастать на 1000%, фибриногена, гаптоглобина и α_1 -антитрипсина — на 200–400%, ферритина — на 50%.

КИСЛЫЙ α_1 -ГЛИКОПРОТЕИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации кислого α_1 -гликопротеина в сыворотке крови составляют 13,4–34,1 мкмоль/л (0,55–1,4 г/л).

Кислый α_1 -гликопротеин (орозомукоид) — белок плазмы крови, наиболее богатый углеводами. Углеводная часть представлена несколькими полисахаридными цепочками, присоединёнными к полипептидной цепи. Обладает способностью ингибировать активность протеолитических ферментов, изменять адгезию тромбоцитов, подавлять иммунореактивность, связывать многие ЛС (пропанолол) и некоторые гормоны (прогестерон).

Орозомукоид относится к белкам острой фазы. Его синтез стимулируют липополисахариды, высвобождаемые из макрофагов, активированных интерлейкином-6 (ИЛ-6). Содержание орозомукоида в крови увеличивается при воспалительных процессах (инфекции, ревматические заболевания, травмы, хирургические вмешательства), опухолях. Исследование этого показателя в динамике позволяет оценивать динамику воспалительного процесса, а при опухолях, в случае их оперативного лечения, диагностировать возникновение рецидива.

Поскольку концентрация орозомукоида в крови увеличивается при воспалительных процессах, он способен связывать повышенное количество принимаемого больным ЛС, вследствие чего может возникать диссоци-

ация между фармакологическим эффектом и концентрацией препарата в крови.

Пониженная концентрация орозомукоида в сыворотке крови возможна в раннем детском возрасте, при беременности (на ранних сроках), тяжёлых поражениях печени, нефротическом синдроме, приёме эстрогенов, пероральных контрацептивов. С возрастом концентрация в крови альбуминов и особенно α_1 -гликопротеина снижается; поскольку с этими белками связываются после поступления в кровоток многие ЛС (например, лидокаин, пропранолол, трициклические антидепрессанты), у пожилых людей возможно увеличение содержания их свободной фракции, что создаёт предпосылки для усиления фармакодинамического действия и возникновения побочных явлений.

Совместное определение орозомукоида и гаптоглобина в сыворотке крови имеет важное значение для диагностики гемолиза *in vivo*. Обычно концентрации этих двух белков при острофазовых процессах повышаются и снижаются одновременно, повышенное содержание орозомукоида при нормальном содержании гаптоглобина указывает на протекание острофазового процесса с умеренным гемолизом *in vivo*.

A_1 -АНТИТРИПСИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации α_1 -антитрипсина в сыворотке крови: у взрослых до 60 лет 0,78–2 г/л, старше 60 лет — 1,15–2 г/л.

α_1 -Антитрипсин — гликопротеид, синтезируемый печенью и обеспечивающий 90% активности, ингибирующей трипсин в крови. Этот гликопротеид ингибирует действие не только трипсина, но и химотрипсина, эластазы, калликреина, катепсинов и других тканевых протеаз, способствуя их расщеплению.

Описано множество изоформ этого фермента, кодируемых различными аллелями. У одного человека в крови можно обнаружить одну или две формы α_1 -антитрипсина. Наиболее распространена М-форма. Образование Z-формы (называемой так из-за её особой электрофоретической подвижности в геле) связано с генной мутацией, приводящей к замене одной из аминокислот в М-белке. Z-белок с трудом высвобождается из клеток печени и вызывает локальные повреждения, которые могут приводить к гепатиту и циррозу. Для определения концентрации α_1 -антитрипсина в сыворотке крови применяют метод нефелометрии. Установление формы α_1 -антитрипсина (ZZ, MM, MZ, FZ) проводят с помощью электрофореза или молекулярно-генетических методов.

α_1 -Антитрипсин относится к белкам острой фазы, поэтому его содержание в сыворотке крови повышается при воспалительных процессах (острые, подострые и хронические инфекционные заболевания, острые гепатиты и цирроз печени в активной фазе, некротические процессы, состояния после операции, восстановительная фаза термических ожогов, вакцинация). Об изменениях концентрации α_1 -антитрипсина при острым и хроническом панкреатите — см. ниже раздел «Трипсин в сыворотке крови». Содержание α_1 -антитрипсина в сыворотке крови повышается при злокачественных новообразованиях: раке (особенно шейки матки) и метастазах, лимфомах (особенно лимфогранулематозе).

Особый интерес представляют случаи снижения концентрации α_1 -анти-трипсина в сыворотке крови. У пациентов, гомозиготных по аллелю Z, развиваются тяжёлые поражения печени — неонатальный гепатит, цирроз печени. Выраженная недостаточность α_1 -антитрипсина часто сочетается с ювенильной базальной эмфиземой лёгких, ранним развитием эмфиземы (в возрасте 20–40 лет). Довольно часто наблюдают стёртые формы врождённой недостаточности α_1 -антитрипсина (MZ-фенотип). У таких детей обнаруживают различные формы поражения печени, включая ранние холестазы. У 1–2% больных развивается цирроз печени.

Распространённость гомозиготности по Z-аллели составляет приблизительно 1:3000. В таких случаях активность α_1 -антитрипсина в сыворотке крови снижена до 10–15% нормальных значений. Не у всех лиц, гомозиготных по Z-аллели, развиваются заболевания лёгких и печени. Риск развития эмфиземы значительно повышается у курящих, поскольку сигаретный дым окисляет тиоловую группу активного участка в молекуле α_1 -антитрипсина, что снижает активность присутствующего в небольших количествах фермента. Несмотря на то что α_1 -антитрипсин относится к белкам острой фазы, его концентрация у гомозигот по Z-аллели никогда не поднимается выше 50% нижней границы нормы.

У лиц с MZ-формой α_1 -антитрипсина его активность в сыворотке крови составляет примерно 60% нормы, поэтому риск развития заболеваний лёгких у них существенно ниже по сравнению с людьми, гомозиготными по Z-аллели.

Приобретённую недостаточность α_1 -антитрипсина наблюдают при нефротическом синдроме, гастроэнтеропатии с потерей белка, острой фазе термических ожогов. Снижение концентрации α_1 -антитрипсина в крови возможно у больных вирусным гепатитом вследствие нарушения его синтеза в печени, а также при респираторном дистресс-синдроме, остром панкреатите, коагулопатиях в связи с повышенным расходом этого гликопротеида.

ГАПТОГЛОБИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Гаптоглобин (Hr) — гликопротеин плазмы крови, специфически связывающий Hb. Различают три наследственных фенотипа гаптоглобина: Hr 1–1, 2–1, 2–2. Первая форма представляет собой мономер с молекулярной массой 85 000, две другие — полимеры с варьирующей, но гораздо большей массой. Гаптоглобин 1–1 состоит из 4 полипептидных цепей: 2 лёгких — α -цепи и 2 тяжёлых — β -цепи, соединённых между собой дисульфидными мостиками. Референтные величины концентрации гаптоглобина в сыворотке крови приведены в табл. 4–4 [Тиц Н., 1997].

Таблица 4–4. Референтные величины концентрации гаптоглобина в сыворотке крови

Возраст	Концентрация, мг/л
Новорождённые	50–480
6 мес – 16 лет	250–1380
16–60 лет	150–2000
Более 60 лет	350–1750

Основная физиологическая функция гаптоглобина заключается в сохранении железа в организме, кроме того, комплекс Нб–гаптоглобин обладает высокой пероксидазной активностью, оказывая тормозящий эффект на процессы перекисного окисления липидов.

Гаптоглобин относится к белкам острой фазы. Повышение его концентрации в крови происходит вследствие стимуляции ИЛ клеток печени. Тем не менее изменения концентрации гаптоглобина в крови не столь закономерны, как других белков острой фазы. Это обусловлено тем, что при гемолизе *in vivo*, довольно часто сопровождающем острофазовые процессы, гаптоглобин селективно связывается со свободным Нб плазмы, что приводит к снижению его содержания в крови. Поэтому суммарным результатом может быть повышение, снижение или сохранение нормальной концентрации этого белка. Для исключения влияния гемолиза на результаты определения гаптоглобина их необходимо сопоставлять с данными исследования хотя бы ещё одного реактанта острой фазы. Основные заболевания и состояния, приводящие к повышению концентрации гаптоглобина в сыворотке крови, аналогичны приведённым для орозомукоида. Кроме того, повышение содержания гаптоглобина в крови наблюдают при холестазе, лечении ГК.

Снижение концентрации гаптоглобина выявляют при всех видах гемолиза *in vivo* — аутоиммунном, изоиммунном, механическом (искусственные клапаны сердца, травмы и др.); при острых и хронических заболеваниях печени; при неэффективном эритропоэзе (дефицит фолиевой кислоты, гемоглобинопатии); дефектах мембраны эритроцитов или метаболизма (дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы); увеличении селезёнки.

При нефротическом синдроме степень снижения концентрации гаптоглобина в крови зависит от его фенотипа. При Нр 1–1, молекулярная масса которого относительно невелика, концентрация гаптоглобина снижается вследствие его потерь с мочой. При других типах гаптоглобина (с более высокой молекулярной массой) потери с мочой практически не происходит и его концентрация в крови не снижается.

Содержание гаптоглобина в сыворотке крови повышается при злокачественных новообразованиях некоторых локализаций (рак молочной железы, ЖКТ, гениталий, лёгкого и др.). Возможны изменения относительного содержания типов гаптоглобина в сыворотке крови больных раком гениталий и молочной железы (преобладание Нр 1–1 при злокачественных опухолях молочной железы и в снижении содержания Нр 2–2 при раке шейки матки).

ЦЕРУЛОПЛАЗМИН (МЕДЬСОДЕРЖАЩАЯ ОКСИДАЗА) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови у взрослых составляют 180–450 мг/л.

Церулоплазмин — белок с молекулярной массой 150 000 дальтон, содержит 8 ионов Cu^{1+} и 8 ионов Cu^{2+} . Главный медьсодержащий белок плазмы относится к α_2 -глобулинам; на его долю приходится 3% общего количества меди в организме и свыше 95% меди сыворотки крови. Церулоплазмин обладает выраженной оксидазной активностью; в плазме он также ограничивает освобождение запасов железа, активирует окисление аскорбино-

вой кислоты, норадреналина, серотонина и сульфгидрильных соединений, а также инактивирует активные формы кислорода, предотвращая перекисное окисление липидов.

Недостаточность церулоплазмينا вследствие нарушения его синтеза в печени вызывает болезнь Уилсона–Коновалова (гепатоцеребральная дегенерация). При недостаточности церулоплазмينا ионы меди выходят во внесосудистое пространство (содержание меди в крови также снижается). Они проходят через базальные мембраны почек в гломерулярный фильтрат и выводятся с мочой или накапливаются в соединительной ткани (например, в роговице). Особое значение имеет накопление меди в ЦНС. Недостаточность ионов меди в крови (вследствие дефицита церулоплазмينا) приводит к повышению их резорбции в кишечнике, что ещё больше способствует её накоплению в организме с последующим воздействием на ряд жизненно важных процессов. Снижение концентрации церулоплазмينا в крови выявляют у 97% пациентов с болезнью Уилсона–Коновалова. Снижение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови также отмечают также при нефротическом синдроме, заболеваниях ЖКТ, тяжёлых поражениях печени (в 23% случаев) вследствие его потерь и нарушения синтеза.

Церулоплазмин относится к белком острой фазы (период полураспада 6 сут), поэтому возрастание его концентрации в крови наблюдается у больных с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, циррозом печени, гепатитами, ИМ, системными заболеваниями, лимфогранулематозом. Повышение уровня церулоплазмينا отмечено у больных шизофренией.

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови при злокачественных новообразованиях различной локализации (рак лёгкого, молочной железы, шейки матки, ЖКТ) увеличивается (в среднем в 1,5–2 раза), особенно при распространении процесса. Успешная химио- и лучевая терапия способствуют снижению содержания церулоплазмينا в крови, вплоть до нормализации. При неэффективности терапии, а также при прогрессировании заболевания содержание церулоплазмينا остаётся высоким.

ПРЕАЛЬБУМИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации преальбумина в сыворотке крови у взрослых составляют 150–400 мг/л.

Преальбумин, или транстиретин, — белок с молекулярной массой 54 980 и периодом полураспада 1–2 дня; синтезируемый в печени. Одна из важнейших функций преальбумина — транспорт T_4 и трийодтирони-на (T_3).

Преальбумин очень чувствительный негативный острофазовый белок — при воспалительных процессах его концентрация может снижаться до уровня менее 20% нормы. Его содержание также снижается при недостаточности в питании (белков и калорий), циррозе, печёночной недостаточности и хронических заболеваниях печени. При сочетании воспалительного процесса и недостаточности питания концентрация преальбумина в сыворотке крови снижается быстро и значительно. Критерии недостаточности питания (дефицит белков и калорий) приведены в табл. 4-5.

Таблица 4-5. Лабораторные критерии недостаточности питания

Показатель	Степень недостаточности питания		
	Лёгкая	Средняя	Тяжёлая
Альбумин, г/л	35–30	30–25	<25
Преальбумин, мг/л	–	150–100	<100
Трансферрин, г/л	2–1,8	1,8–1,6	<1,6
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8–1,5	1,5–0,9	<0,9

Показатели азотистого обмена

Мочевина (азот мочевины) в сыворотке крови

Мочевина — конечный продукт метаболизма белков в организме. Она удаляется из организма посредством клубочковой фильтрации, 40–50% её реабсорбируется канальцевым эпителием почек и активно секретируется тубулярными клетками. При патологии сдвиги в концентрации мочевины в крови зависят от соотношения процессов её образования и выведения. Референтные величины концентрации мочевины (азота мочевины) в сыворотке крови приведены в табл. 4-6.

Таблица 4-6. Референтные величины концентрации мочевины (азота мочевины) в сыворотке крови

Исследуемый показатель	Содержание мочевины	
	ммоль/л	мг/дл
Мочевина	2,5–8,3	15–50
Азот мочевины	2,5–8,3	7,5–25

Пониженная концентрация мочевины в крови особого диагностического значения не имеет, она возможна после введения глюкозы, при пониженном катаболизме белков, повышенном диурезе, после гемодиализа (например, при отравлении), при голодании, при печёночной недостаточности.

Различают три группы причин, приводящих к увеличению концентрации мочевины в крови: надпочечную, почечную и подпочечную азотемию.

- Надпочечную азотемию называют ещё продукционной, так как она обусловлена повышенным образованием азотистых шлаков в организме. Такого рода азотемию наблюдают при потреблении очень большого количества белковой пищи, различных воспалительных процессах с выраженным усилением катаболизма белков, обезвоживании в результате рвоты, диареи и др. При этих состояниях избыток мочевины быстро удаляется из организма почками. Продолжительное увеличение содержания мочевины в сыворотке крови выше 8,3 ммоль/л следует расценивать как проявление почечной недостаточности.
- Повышение концентрации мочевины в крови наиболее часто возникает в результате нарушения выделительной функции почек. Почечную (ретенционную) азотемию могут вызвать следующие формы патологии.

- Острые и хронические гломерулонефриты; при остром гломерулонефрите повышение концентрации мочевины возникает редко и, как правило, оно кратковременное; при хроническом гломерулонефрите содержание мочевины может колебаться, повышаясь при обострении процесса и снижаясь при его затухании.
- Хронические пиелонефриты; повышение концентрации мочевины у этих больных зависит от выраженности нефросклероза и воспалительного процесса в почках.
- Нефросклерозы, вызванные отравлениями солями ртути, гликолями, дихлорэтаном, другими токсическими веществами.
- Синдром длительного сдавливания (размозжения); концентрация мочевины в крови бывает очень высокой, что объясняется сочетанием задержки выведения мочевины с повышенным распадом белков.
- Артериальная гипертензия со злокачественным течением.
- Гидронефроз, выраженный поликистоз, туберкулёз почки.
- Амилоидный или амилоидно-липоидный нефроз; повышение мочевины в крови у таких больных наблюдают только на поздних стадиях заболевания.
- Острая почечная недостаточность (ОПН); концентрация мочевины в крови нередко достигает очень высоких значений — 133,2–149,8 ммоль/л. Важное значение имеет величина нарастания уровня мочевины у больных с ОПН. Так, при неосложнённых случаях концентрация мочевины в крови возрастает на 5–10 ммоль/л/сут, а при наличии инфекции или обширной травмы она повышается на 25 ммоль/л/сут.
- Подпочечная азотемия относится к ретенционной и возникает при задержке выделения мочи какими-либо препятствиями в мочевыводящих путях (камень, опухоль, в частности аденома или рак простаты).

Мочевина (азот мочевины) в моче

Выведение мочевины с мочой пропорционально содержанию белка в рационе питания, а также скорости метаболизма эндогенных белков. Выводимая с мочой мочевина составляет приблизительно 90% выводимых из организма азотистых метаболитов. У взрослых в состоянии азотистого равновесия выделение 500 ммоль мочевины (или 14 г азота мочевины) в течение суток соответствует потреблению 100 г белка. Референтные величины содержания мочевины (азота мочевины) в моче отражены в табл. 4–7.

Таблица 4-7. Референтные величины содержания мочевины (азота мочевины) в моче

Исследуемый показатель	Содержание мочевины в моче	
	ммоль/сут	г/сут
Мочевина	430–710	24–40
Азот мочевины	430–710	12–20

Уменьшение выделения мочевины с мочой имеет место в период роста, во время беременности, при малом количестве белков в питании.

В клинической практике определение мочевины в моче используют для контроля за состоянием процессов анаболизма и катаболизма в организме. Это имеет большое значение, особенно у реанимационных больных

в тяжёлом состоянии, получающих энтеральное (зондовое) и парентеральное питание. Определив, какие процессы преобладают у больного (повышенное выделение мочевины с мочой свидетельствует об отрицательном азотистом балансе, пониженное — о положительном), можно рассчитать необходимое больному количество белковых препаратов. Положительный азотистый баланс имеет место при заболеваниях печени, сопровождающихся снижением образования мочевины; при нарушениях функции почек (одновременное повышение концентрации мочевины в крови); приёме гормонов с анаболическим действием (гормон роста, тестостерон, инсулин и др.). Отрицательный азотистый баланс выявляют у больных в послеоперационный период, при гиперфункции щитовидной железы.

Креатинин в сыворотке крови

Креатинин — конечный продукт распада креатина, который играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и других тканей. Креатин синтезируется в основном в печени, откуда он с током крови поступает в мышечную ткань. Здесь креатин, фосфорилируясь, превращается в креатинфосфат. Креатинфосфат относится к макроэргическим соединениям и участвует в переносе энергии в клетке между митохондриями и миофибриллами. Концентрация креатинина в крови зависит от его образования и выведения. Образование креатинина непосредственно зависит от состояния мышечной массы. Креатинин выводится почками посредством клубочковой фильтрации, но, в отличие от мочевины, не реабсорбируется, что нашло применение в лабораторной диагностике (проба Реберга–Тареева).

Концентрация креатинина в крови здоровых людей — величина довольно постоянная и мало зависящая от питания и других экстраренальных факторов. Референтные величины концентрации креатинина в сыворотке крови представлены в табл. 4-8 [Тиц Н, 1997].

Определение концентрации креатинина в сыворотке крови широко используют в диагностике заболеваний почек. Креатинин в меньшей степени зависит от уровня катаболизма, не реабсорбируется в почках, поэтому в большей мере отражает степень нарушения выделительной и фильтрационной функций почек. Уменьшение содержания креатинина в крови диагностического значения не имеет.

Таблица 4-8. Референтные величины концентрации креатинина в сыворотке крови

Возраст	Концентрация креатинина в сыворотке крови	
	мкмоль/л	мг/дл
Новорождённые	27–88	0,3–1,0
Дети до 1 года	18–35	0,2–0,4
Дети от 1 года до 12 лет	27–62	0,3–0,7
Подростки	44–88	0,5–1,0
Взрослые:		
мужчины	62–132	0,7–1,4
женщины	44–97	0,5–1,1

Содержание креатинина в крови закономерно повышается при почечной недостаточности, что имеет большое значение для её диагностики. Диагноз ОПН ставят при концентрации креатинина в сыворотке крови 200–500 мкмоль/л (2–3 мг%), увеличении этого показателя на 45 мкмоль/л (0,5 мг%) при исходном значении ниже 170 мкмоль/л (<2 мг%) или при повышении уровня креатинина по сравнению с исходным в 2 раза. При тяжёлой ОПН концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 500 мкмоль/л (>5,5 мг%). Следует отметить, что увеличение концентрации креатинина и мочевины в крови при ОПН — довольно поздние её признаки. Они возникают, когда поражены более 50% нефронов. При тяжёлой ОПН содержание в крови креатинина может достигать 800–900 мкмоль/л, а в отдельных случаях 2650 мкмоль/л и выше. При неосложнённых случаях ОПН концентрация креатинина в крови возрастает в сутки на 44–88 мкмоль/л, в случаях ОПН, сопровождающейся поражением мышц (обширная травма), уровень креатинина в крови возрастает более заметно в результате значительного увеличения скорости его образования. Концентрация креатинина в крови и СКФ используют как основные лабораторные критерии в классификации ХПН (см. ниже раздел «Клиренс эндогенного креатинина»).

Следует помнить, что такие заболевания, как гипертиреоз, акромегалия, гигантизм, сахарный диабет, кишечная непроходимость, мышечная дистрофия, обширные ожоги, также могут сопровождаться повышением концентрации креатинина в крови.

Креатинин в моче

Суточное выделение креатинина с мочой относительно постоянно, эквивалентно суточному образованию и непосредственно зависит от массы мышц и выделительной способности почек. При богатом животными белками рационе питания выделение креатинина с мочой повышается. Референтные величины содержания креатинина в моче представлены в табл. 4-9.

Таблица 4-9. Референтные величины содержания креатинина в моче

Возраст	Содержание креатинина в моче	
	мг/(кг×сут)	мкмоль/(кг×сут)
Дети до 1 года	8–20	71–177
Дети от 1 года до 12 лет	8–22	71–194
Подростки	8–30	71–265
Взрослые:		
Мужчины	14–26	124–230
Женщины	11–20	97–177
Или	мг/сут	ммоль/сут
Мужчины	800–2000	7,1–17,7
Женщины	600–1800	5,3–15,9

Параллельное определение концентрации креатинина в крови и моче значительно расширяет диагностические возможности оценки функционального состояния почек.

В клинической практике важное значение имеет определение отношения креатинина в моче к креатинину плазмы. Практически важно отличать преренальную ОПН от ренальной, особенно принципиально установить момент перехода одной формы ОПН в другую, так как это определяет изменение тактики лечения больного.

Преренальная (функциональная) ОПН развивается вследствие уменьшение объема циркулирующей крови, тяжёлой сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, печёночной недостаточности. Ренальную ОПН вызывают процессы с поражением клубочкового и тубулярного аппарата почек, заболевания сосудов почек.

При преренальной ОПН почки на уменьшение перфузии отвечают усиленным сохранением натрия и воды. Реабсорбция воды почками оценивается по концентрации нереабсорбируемого креатинина в моче, в виде отношения (креатинин мочи)/(креатинин плазмы). При преренальной ОПН это отношение выше 40, тогда как при ренальной ОПН способность сохранять воду нарушена, поэтому оно менее 20. Уменьшение отношения (креатинин мочи)/(креатинин плазмы) при преренальной ОПН свидетельствует о переходе её в ренальную форму и служит обоснованием для смены терапии. Острая обструкция мочевых путей приводит к изменениям отношения (креатинин мочи)/(креатинин плазмы), характерным для преренальной ОПН.

Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева)

Проба Реберга–Тареева позволяет судить о клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в почках. Проба основана на том, что креатинин фильтруется только клубочками, практически не всасывается и секретруется канальцами в незначительном количестве. Порядок проведения пробы следующий: больной утром мочится, выпивает 200 мл воды и затем натощак в состоянии полного покоя собирает мочу за точно определённое непродолжительное время (2 ч). Посередине этого периода времени берут кровь из вены. Определяют концентрацию креатинина в крови и моче, собранной за 2 ч. Рассчитывают коэффициент очищения ($K_{оч.}$) или клиренс эндогенного креатинина: $K_{оч.} = (M/Пл.) \times Д$ (мл/мин), где М — концентрация креатинина в моче; Пл. — концентрация креатинина в плазме; Д — минутный диурез в мл/мин [равен количеству мочи, выделенной за 2 ч (мл), делённому на 120 мин). $K_{оч.}$ выражает СКФ. Для определения СКФ можно исследовать мочу, собранную за сутки.

В норме СКФ составляет 120 ± 25 мл/мин у мужчин и 95 ± 20 мл/мин у женщин. Величины СКФ наиболее низки утром, повышаются до максимальных величин в дневные часы, и затем вновь снижаются вечером. У здоровых людей снижение СКФ происходит под влиянием тяжёлой физической нагрузки и отрицательных эмоций; возрастает после питья жидкости и приёма высококалорийной пищи.

СКФ — чувствительный показатель функционального состояния почек, её снижение считают одним из ранних симптомов нарушения функции почек. Уменьшение СКФ, как правило, наступает значительно раньше, чем снижение концентрационной функции почек и накопление в крови азотистых шлаков. При первичных клубочковых поражениях недостаточность

концентрационной функции почек выявляют при резком снижении СКФ (приблизительно на 40–50%). При хронических пиелонефритах поражается преимущественно дистальный отдел канальцев, и фильтрация уменьшается позднее, чем концентрационная функция канальцев. Нарушение концентрационной функции почек и иногда даже незначительное повышение содержания в крови азотистых шлаков у больных с хроническим пиелонефритом возможно при отсутствии снижения СКФ.

На СКФ оказывают влияние экстраренальные факторы. Так, СКФ снижается при сердечной и сосудистой недостаточности, обильной диарее и рвоте, гипотиреозе, механическом затруднении оттока мочи (опухоль предстательной железы), поражении печени. В начальной стадии острого гломерулонефрита снижение СКФ происходит не только вследствие нарушения проходимости клубочковой мембраны, но и в результате расстройств гемодинамики. При хроническом гломерулонефрите снижение СКФ может быть обусловлено азотемической рвотой и диареей.

Стойкое падение СКФ до 40 мл/мин при хронической почечной патологии указывает на выраженную почечную недостаточность, падение до 15–5 мл/мин — на развитие терминальной ХПН (табл. 4–10).

Некоторые ЛС (например, циметидин, триметоприм) снижают тубулярную секрецию креатинина, способствуя повышению его концентрации в сыворотке крови. Антибиотики группы цефалоспоринов, вследствие интерференции, приводят к ложноповышенным результатам определения концентрации креатинина.

Таблица 4–10. Лабораторные критерии стадий ХПН

Стадия	Фаза	Креатинин крови, ммоль/л	СКФ, % от должной
I — латентная	A	Норма	Норма
	B	До 0,18	До 50
II — азотемическая	A	0,19–0,44	20–50
	B	0,45–0,71	10–20
III — уремическая	A	0,72–1,24	5–10
	B	1,25 и выше	Ниже 5

Повышение СКФ наблюдают при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом, в ранней стадии гипертонической болезни. Следует помнить, что при нефротическом синдроме величина клиренса эндогенного креатинина не всегда соответствует истинному состоянию СКФ. Это связано с тем, что при нефротическом синдроме креатинин выделяется не только клубочками, но и секретируется изменённым канальцевым эпителием, и поэтому $K_{\text{оч}}$ эндогенного креатинина может до 30% превышать истинный объём клубочкового филтраты.

На величину клиренса эндогенного креатинина оказывает влияние секреция креатинина клетками канальцев почек, поэтому его клиренс может значительно превышать истинную величину СКФ, особенно у пациентов с заболеваниями почек. Для получения точных результатов чрезвычайно важно полностью собрать мочу за точно установленный промежуток времени, неправильный сбор мочи приведёт к ложным результатам.

В ряде случаев для повышения точности определения клиренса эндогенного креатинина назначают антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов (обычно циметидин в дозе 1200 мг за 2 ч до начала сбора суточной мочи), которые блокируют тубулярную секрецию креатинина. Клиренс эндогенного креатинина, измеренный после приёма циметидина, практически равен истинной СКФ (даже у пациентов с умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью).

Клиренс эндогенного креатинина быстро можно рассчитать по номограмме, приведённой на рис. 4-1 [Appel G.B., Neu H.C., 1977]. Для этого необходимо знать массу тела больного (кг), возраст (лет) и концентрацию креатинина в сыворотке крови (мг%). Первоначально прямой линией соединяют возраст пациента и его массу тела и отмечают точку на линии А. Затем отмечают концентрацию креатинина в сыворотке крови на шкале и соединяют её прямой линией с точкой на линии А, продолжая её до пересечения со шкалой клиренса эндогенного креатинина. Точка пересечения прямой линии со шкалой клиренса эндогенного креатинина соответствует СКФ.

Канальцевая реабсорбция. Канальцевую реабсорцию (КР) рассчитывают по разнице между клубочковой фильтрацией и минутным диурезом (Д) и вычисляют в процентах к клубочковой фильтрации по формуле: $KP = [(СКФ - Д) / СКФ] \times 100$. В норме канальцевая реабсорбция колеблется от 95 до 99% клубочкового фильтрата.

Канальцевая реабсорбция может значительно меняться в физиологических условиях, снижаясь до 90% при водной нагрузке. Выраженное снижение реабсорбции происходит при форсированном диурезе, вызванном мочегонными средствами. Наибольшее снижение канальцевой реабсорбции наблюдают у больных сахарным диабетом. Стойкое уменьшение реабсорбции воды ниже 97–95% наблюдают при первично и вторично сморщенной почке и хронических пиелонефритах. Реабсорбция воды может также уменьшаться при острых пиелонефритах. При пиелонефритах реабсорбция снижается раньше уменьшения СКФ. При гломерулонефритах реабсорбция снижается позднее, чем СКФ. Обычно одновременно со снижением реабсорбции воды выявляют недостаточность концентрационной функции почек. В связи с этим понижение реабсорбции воды в функциональной диагностике почек большого клинического значения не имеет.

Повышение канальцевой реабсорбции возможно при нефритах, нефротическом синдроме.

Мочевая кислота в сыворотке крови

Мочевая кислота — продукт обмена пуриновых оснований, входящих в состав сложных белков — нуклеопротеидов. Образовавшаяся мочевая кислота выделяется почками. Мочевая кислота во внеклеточной жидкости, в том числе и плазме крови, присутствует в виде соли натрия (урата) в концентрации, близкой к насыщению, поэтому существует возможность его кристаллизации при превышении максимальных нормальных значений. Референтные величины концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови представлены в табл. 4-11.

У взрослых мужчин верхней границей нормальной концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови считают 0,42 ммоль/л. В водном растворе с рН 7,4, при температуре 37 °С и ионной силе, равной таковой

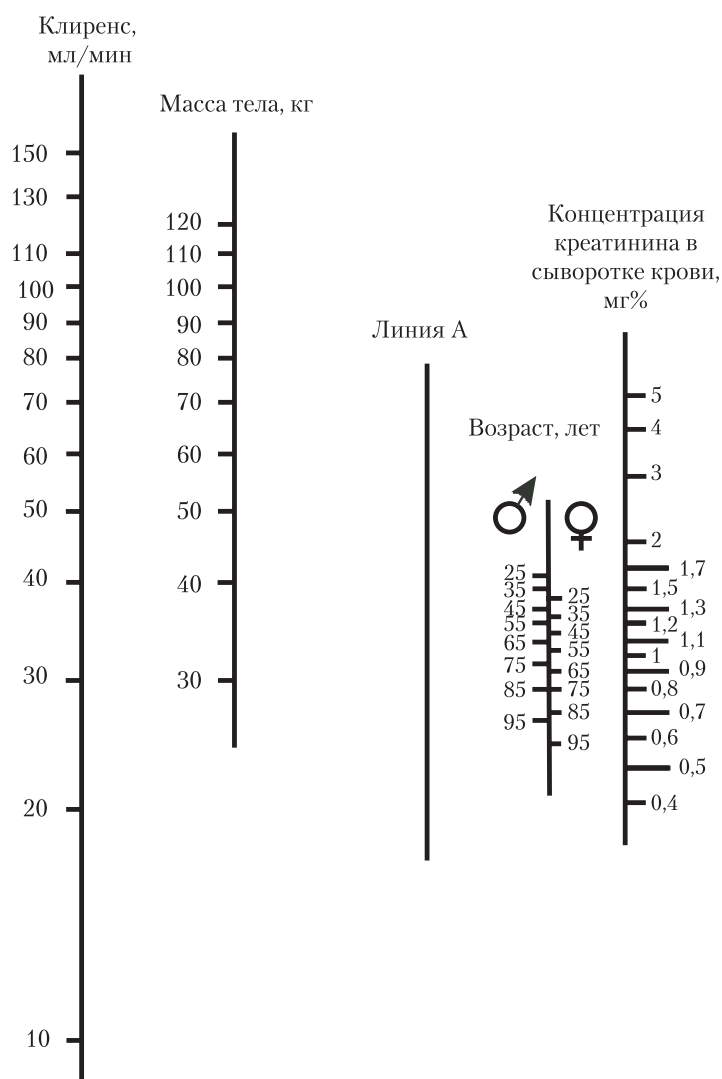


Рис. 4-1. Номограмма для быстрого определения СКФ

в плазме, растворимость урата натрия составляет 0,57 ммоль/л; в плазме в присутствии белков несколько ниже. Знание этих констант имеет важное практическое значение, так позволяет определить цели лечения больных с подагрой, то есть до какого уровня необходимо снизить концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, чтобы добиться растворения уратов во внеклеточной жидкости и тканях.

Таблица 4-11. Референтные величины концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови

Возраст	Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови	
	ммоль/л	мг/дл
До 60 лет:		
мужчины	0,26–0,45	4,4–7,6
женщины	0,14–0,39	2,3–6,6
Старше 60 лет:		
мужчины	0,25–0,47	4,2–8,0
женщины	0,21–0,43	3,5–4,2

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) имеет большое значение для диагностики подагры. Различают первичную подагру, при которой накопление мочевой кислоты в крови не вызвано каким-либо другим заболеванием, и вторичную, которая развивается вследствие нарушения работы почек, повышенного образования пуринов при гематологических заболеваниях, сопровождающихся распадом множества ядерных клеток, после облучения рентгеновскими лучами, при злокачественных новообразованиях, сердечной декомпенсации, разрушении тканей при голодании и других случаях. Таким образом, первичная и вторичная подагра возникают вследствие нарушения экскреции мочевой кислоты или её избыточной продукции.

Первичная подагра — следствие гиперурикемии, развивающейся при замедленном выведении (90% случаев) либо при избыточном синтезе (10% случаев) мочевой кислоты. Кристаллы уратов могут откладываться в суставах, подкожной клетчатке (тофусы) и почках. Риск развития подагры в зависимости от концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови приведён в табл. 4-12.

Таблица 4-12. Риск развития подагры в зависимости от концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови, ммоль/л	Риск развития подагры, %	
	мужчины	женщины
Ниже 0,41	2	3
0,42–0,47	17	17
0,48–0,53	25	Нет данных
Выше 0,54	90	Нет данных

Определение концентрации в крови мочевой кислоты имеет особенно большое значение в диагностике бессимптомной гиперурикемии (мочевая

кислота в крови у мужчин выше 0,48 ммоль/л, у женщин выше 0,38 ммоль/л) и скрытого развития подагрической почки (у 5% мужчин). У 5–10% больных с бессимптомной гиперурикемией возникает острый подагрический артрит. Гиперурикемия у больных подагрой непостоянна, может носить волнообразный характер. Периодически содержание мочевой кислоты может снижаться до нормальных показателей, однако часто наблюдают повышение в 3–4 раза по сравнению с нормой. Для получения точных данных о содержании мочевой кислоты в крови, наиболее адекватно отражающих уровень её эндогенного образования, необходимо в течение 3 дней перед исследованием назначать больным малопуриновую диету. Кроме этого, необходимо знать, что во время острого приступа подагры у 39–42% больных концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови снижается до нормальных значений.

Критерии постановки диагноза подагры:

- концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у мужчин выше 0,48 ммоль/л, у женщин выше 0,38 ммоль/л;
- наличие подагрических узелков (тофусов);
- обнаружение кристаллов уратов в синовиальной жидкости или тканях;
- наличие в анамнезе острого артрита, сопровождавшегося сильной болью, начавшегося внезапно и стихнувшего в течение 1–2 дней.

Диагноз подагры считают достоверным, если обнаруживают по крайней мере два любых признака.

Вторичная подагра может развиваться при лейкозах, витамин В₁₂-дефицитной анемии, полицитемии, иногда при некоторых острых инфекциях (пневмония, рожистое воспаление, скарлатина, туберкулёз), заболеваниях печени и желчных путей, сахарном диабете с ацидозом, хронической экземе, псориазе, крапивнице, заболеваниях почек, ацидозе, острой алкогольной интоксикации (вторичная «подагра алкоголика»).

Диагностическое значение определения содержания мочевой кислоты в крови при почечной недостаточности минимально.

Мочевая кислота в моче

Мочевая кислота, выводимая с мочой, отражает поступление пуринов с пищей и распад эндогенных пуриновых нуклеотидов. Приблизительно 70% общего количества мочевой кислоты организма выводится с мочой. Клиренс мочевой кислоты составляет 10% профильтрованного количества. Почечная экскреция мочевой кислоты является производной профильтрованного количества, которое почти полностью реабсорбируется в проксимальном канальце, а также секретируется и реабсорбируется в дистальном канальце. Референтные величины содержания мочевой кислоты в моче представлены в табл. 4–13.

Определение мочевой кислоты в моче необходимо проводить совместно с её определением в крови. Это позволяет во многих случаях установить патологический механизм, лежащий в основе подагры у больного (избыточная продукция мочевой кислоты в организме или нарушение её выведения). Признаком гиперпродукции мочевой кислоты в организме считают её выведение с мочой более 800 мг/сут в случае проведения исследования без ограничения в диете или 600 мг/сут при малопуриновой диете. Перед проведением исследования следует убедиться в нормальной функции

почек (в случае снижения клиренса креатинина уменьшение экскреции мочевой кислоты не исключает её гиперпродукции), а также исключить возможные влияния ЛС на выведение уратов. При нарушении выведения высокая концентрация мочевой кислоты в крови не сопровождается повышением её содержания в моче.

Таблица 4-13. Референтные величины содержания мочевой кислоты в моче

Вид диеты	Содержание мочевой кислоты	
	мг/сут	ммоль/сут
Обычная диета	250–750	1,48–4,43
Беспуриновая диета:		
мужчины	До 420	До 2,48
женщины	До 400	До 2,36
Диета с низким содержанием пуринов:		
мужчины	До 480	До 2,83
женщины	До 400	До 2,36
Диета с высоким содержанием пуринов	До 1000	До 5,90

Определение механизма развития подагры помогает клиницисту и в выборе схемы лечения больного. При повышенной продукции мочевой кислоты назначают ингибиторы ксантиноксидазы — фермента, играющего ключевую роль в образовании мочевой кислоты в организме. Дозу препарата (аллопуринол) следует подбирать таким образом, чтобы снижение урикемии составляло не более 35,7–47,6 мкмоль/л. При нарушении выделения мочевой кислоты назначают или увеличивают дозу урикозурических средств, блокирующих канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты в почках, или применяют эти ЛС в сочетании с диетотерапией. При назначении урикозурических средств следует помнить, что усиление экскреции мочевой кислоты повышает риск образования уратных камней, который можно уменьшить назначением обильного питья.

В первые месяцы (1–4 мес) терапии подагры основным критерием эффективности считают достижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови у мужчин ниже 0,36 ммоль/л (в идеале 0,24–0,30 ммоль/л), у женщин — ниже 0,3 ммоль/л. Если концентрация мочевой кислоты не уменьшается ниже 0,4 ммоль/л, растворения уратов во внеклеточной жидкости и тканях не происходит и сохраняется опасность прогрессирования подагры.

Аммиак в сыворотке крови

Аммиак — продукт белкового обмена, образуется во всех тканях. Самое большое количество аммиака (80%) образуется внутри кишечника под воздействием бактерий. Азотистые соединения типа аминокислот, мочевой кислоты, мочевины в присутствии бактериальных ферментов (протеазы, уреазы, аминной оксидазы) метаболизируются до аммиака. Аммиак образуется также в клетках слизистой оболочки кишечника из глутамина. Метаболизм аммиака до мочевины происходит в печени в ходе орнитинового цикла. Этот процесс может нарушаться как в результате гиперпродукции аммиака в кишечнике, так, вследствие уменьшения его преобразования

в мочевины при патологии печени. Референтные величины содержания аммиака в сыворотке крови представлены в табл. 4-14.

Таблица 4-14. Референтные величины концентрации аммиака (азота аммиака) в сыворотке крови

Возраст	Концентрация аммиака в сыворотке крови	
	мкг/дл	мкмоль/л
Новорождённые	90–150	64–107
0–2 нед	79–129	56–92
Старше 1 мес	29–70	21–50
Взрослые	15–45	11–32

Определению концентрации аммиака в крови при заболеваниях печени отводят роль индикатора шунтирования печени (то есть вещества, которое в норме поступает из кишечника в систему воротной вены и в печень). В патологических условиях, при развитии венозных коллатералей, аммиак поступает в систему общего кровотока, минуя печень, и становится, таким образом, показателем сброса портальной крови.

Кроме шунтовой гипераммониемии, наблюдают и ферментную гипераммониемию. Последняя развивается при нарушении работы систем, участвующих в преобразовании аммиака (ферменты цикла образования мочевины). В основном такие нарушения регистрируют у детей и подростков и наблюдают гораздо реже шунтовых. Различают врождённые и приобретённые ферментопатии, приводящие к гипераммониемии. К врождённым относятся гиперлизинемия (дефект дегидрогеназы лизина), пропионовая ацидемия (дефект карбоксилазы пропионовой кислоты), метилмалониевая ацидемия (дефект метилмалонилмутазы) и орнитемия (дефект орнитинной кетокислотной трансминазы). К приобретённым ферментопатиям относится синдром Рея, при котором отмечается особенно высокая гипераммониемия (в 3–5 раз выше нормы).

Повышение концентрации аммиака сыворотки крови закономерно возникает при циррозах печени. При циррозе печени без энцефалопатии концентрация аммиака в крови обычно повышается не более чем на 25–50% по сравнению с верхней границей нормы, а при развитии энцефалопатии — на 50–100%.

Нередко повышение концентрации аммиака отмечают при вирусном гепатите. Выраженная гипераммониемия у таких больных возникает при развитии острой печёночной недостаточности, что объясняется развитием массивного некроза печени. Синтез мочевины из аммиака нарушается при повреждении более 80% паренхимы печени. Повышение содержания аммиака в крови также наблюдают при раке печени, хроническом активном гепатите, жировой дистрофии, приёме некоторых ЛС (барбитуратов, наркотических анальгетиков, фуросемида и др.).

Гомоцистеин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации гомоцистеина в сыворотке составляют: у женщин 5–12 мкмоль/л, у мужчин — 5–15 мкмоль/л.

Гомоцистеин — продукт обмена аминокислот (превращения метионина в цистеин). Приблизительно 70% плазменного гомоцистеина связано

с альбумином, 30% окислено до дисульфида и только 1% находится в свободном состоянии. Подавляющее большинство методов, используемых для выявления уровня гомоцистеина в крови, позволяет определить только суммарное содержание окисленной и восстановленной форм. Результаты анализов в большой степени зависят от правильности забора крови и скорости отделения сыворотки от форменных элементов крови, так как клетки крови непрерывно продуцируют и выделяют гомоцистеин.

Высокие концентрации гомоцистеина — важнейший фактор раннего развития атеросклероза и тромбоза. Гипергомоцистеинемия выявляют у 13–47% больных ИБС. В настоящее время определение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови используют в качестве маркера развития ИБС. Высокая концентрация гомоцистеина в крови у больных ИБС — четкий предвестник острых эпизодов, которые могут привести к летальному исходу. По степени выраженности гипергомоцистеинемии делят на лёгкую (15–25 мкмоль/л), умеренную (25–50 мкмоль/л) и тяжёлую (50–500 мкмоль/л). У больных ИБС с концентрацией гомоцистеина в крови ниже 10 мкмоль/л стеноз коронарных артерий обычно составляет менее 50%, при уровне 10–15 мкмоль/л — 80%, выше 15 мкмоль/л — 90%.

Врождённая гомоцистеинурия — моногенный дефект метаболизма, обусловленный недостаточностью метилентетрагидрофолат редуктазы. У больных существенно повышены концентрация гомоцистеина в плазме крови (50–500 мкмоль/л) и его выделение с мочой.

У гетерозигот по дефекту цистатионин-β-синтетазы концентрация гомоцистеина в крови находится в пределах нормы, поэтому для выявления заболевания применяют нагрузочный тест с метионином. Этот тест проводят в 2 этапа. Первоначально проводят контрольное исследование. Образец крови забирают сразу после завтрака и через 2, 4, 6 и 8 ч. В норме транзитный пик повышения концентрации гомоцистеина приходится на интервал между 4 и 8 ч. На второй день кровь для исследований берут непосредственно перед нагрузкой и через 2, 4, 6 и 8 ч после перорального приёма метионина (100 мг/кг). Тест считают положительным, если концентрация гомоцистеина в крови в этот промежуток времени превышает результаты контрольного теста на величину, равную или превышающую 2 стандартных отклонения [Guba S. et al., 1996].

В настоящее время активно обсуждают механизмы, обуславливающие роль повышенной концентрации гомоцистеина в крови в патогенезе атеросклероза. Установлена отрицательная корреляция между концентрациями в крови гомоцистеина и фолатов, а также витаминов B_6 и B_{12} . Дефицит перечисленных веществ в организме сопровождается повышением концентрации гомоцистеина в крови. Использование в лечении больных с гипергомоцистеинемией фолатов, витаминов B_6 и B_{12} (кофакторы ферментов метаболизма метионина) показало их эффективность. При эффективной терапии концентрация гомоцистеина в сыворотке крови не должна превышать 10 мкмоль/л [Фомин В., 2001].

Гипергомоцистеинемия также может быть одним из проявлений неопластического процесса, в частности, при раке молочной железы, яичников и поджелудочной железы, ОЛЛ. Увеличение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови возможно при гипотиреозе, тяжёлом течении псориаза, длительном приёме препаратов теофиллина, эстрогенсодержащих контрацептивов, цитостатиков (метотрексат) и противоэпилептических препара-

тов (фенитоин, карбамазепин), вследствие нарушения метаболизма и всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Глюкоза и метаболиты углеводного обмена

Глюкоза в крови

Глюкоза — один из важнейших компонентов крови; её количество отражает состояние углеводного обмена. Глюкоза равномерно распределяется между форменными элементами крови и плазмой с некоторым преобладанием в последней. Концентрация глюкозы в артериальной крови выше, чем в венозной, что объясняется её непрерывным использованием клетками тканей и органов. Концентрацию глюкозы в крови регулируют ЦНС, гормональные факторы и печень. Референтные величины концентрации глюкозы в крови представлены в табл. 4-15.

Таблица 4-15. Референтные величины концентрации глюкозы в крови

Возраст	Концентрация глюкозы в плазме крови	
	ммоль/л	мг/дл
Новорождённые	2,8–4,4	50–115
Дети	3,9–5,8	70–105
Взрослые	3,9–6,1	70–110

При целом ряде состояний содержание глюкозы в крови повышается (гипергликемия) или снижается (гипогликемия).

Наиболее часто гипергликемия развивается у больных сахарным диабетом. Диагноз сахарного диабета может быть установлен при положительном результате одного из нижеприведённых тестов:

- клинические симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия и необъяснимая потеря массы тела) и случайное повышение концентрации глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг%), или:
- концентрация глюкозы в плазме крови натощак (отсутствие приёма любой пищи в течение не менее 8 ч) $\geq 7,1$ ммоль/л (≥ 126 мг%), или:
- концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (75 г глюкозы) $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг%).

Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии, рекомендованные ВОЗ (Report of WHO Consultation, 1999), приведены в табл. 4-16. Для эпидемиологических или скрининговых целей достаточно одного результата определения концентрации глюкозы натощак или через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой. Для клинических целей диагноз сахарного диабета всегда должен быть подтверждён повторным тестированием в последующий день, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами.

В соответствии с новыми рекомендациями (см. табл. 4-16) диагностическое значение имеют следующие концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак (ВОЗ рекомендует для постановки диагноза использовать только результаты исследования плазмы венозной крови):

- нормальная концентрация глюкозы в плазме крови натощак составляет до 6,1 ммоль/л (< 110 мг%);

- концентрацию глюкозы в плазме крови натощак от 6,1 ммоль/л (≥ 110 мг%) до 7 (<128 мг%) определяют как нарушенную гликемию натощак;
- концентрация глюкозы в плазме крови натощак более 7 ммоль/л (>128 мг%) расценивается как предварительный диагноз сахарного диабета, который должен быть подтверждён с помощью приведённых выше критериев.

Таблица 4-16. Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии

Категория	Концентрация глюкозы, ммоль/л			
	Цельная кровь		Плазма крови	
	венозная	капиллярная	венозной	капиллярной
Сахарный диабет:				
натощак	>6,1	>6,1	>7,0	>7,0
через 120 мин после приёма глюкозы	>10,0	>11,1	>11,1	>12,2
Нарушение толерантности к глюкозе:				
натощак	<6,1	<6,1	<7,0	<7,0
через 120 мин после приёма глюкозы	>6,7 и <10,0	>7,8 и <11,1	>7,8 и <11,1	>8,9 и <12,2
Нарушенная гликемия натощак:				
натощак	>5,6 и <6,1	>5,6 и <6,1	>6,1 и <7,0	>6,1 и <7,0
через 120 мин после приёма глюкозы	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9

Кроме сахарного диабета, гипергликемия возможна при следующих состояниях и заболеваниях: поражении ЦНС, повышение гормональной активности щитовидной железы, коры и мозгового слоя надпочечников, гипопифиза; травмы и опухоли мозга, эпилепсия, отравления окисью углерода, сильные эмоциональные и психические возбуждения.

Гипогликемию могут вызывать следующие причины.

- Длительное голодание.
- Нарушение всасывания углеводов (заболевания желудка и кишечника, демпинг-синдром).
- Хронические заболевания печени вследствие нарушения синтеза гликогена и уменьшения печёночного депо углеводов.
- Заболевания, связанные с нарушением секреции контринсулярных гормонов (гипопитуитаризм, хроническая недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз).
- Передозировка или неоправданное назначение инсулина и пероральных гипогликемических препаратов. У больных сахарным диабетом, получающих инсулин, наиболее тяжёлые гипогликемические состояния, вплоть до гипогликемической комы, обычно развиваются при нарушении режима питания — пропуске приёма пищи, а также рвоте после еды.
- Лёгкие гипогликемические состояния могут возникнуть при заболеваниях, протекающих с так называемой «функциональной» гиперин-

сулинемией: ожирении, сахарном диабете типа 2 лёгкой степени. Для последнего характерно чередование эпизодов умеренной гипергликемии и небольшой гипогликемии через 3–4 ч после приёма пищи, когда развивается максимальный эффект инсулина, секретируемого в ответ на алиментарную нагрузку.

- Иногда гипогликемические состояния наблюдают у лиц с заболеваниями ЦНС: распространёнными сосудистыми нарушениями, острым пиогенным менингитом, туберкулёзным менингитом, криптококковым менингитом, энцефалитом при эпидемическом паротите, первичной или метастатической опухоли мягкой мозговой оболочки, небактериальном менингоэнцефалите, первичном амёбном менингоэнцефалите.
- Наиболее тяжёлые гипогликемии (за исключением случаев передозировки инсулина) наблюдают при органическом гиперинсулинизме вследствие инсулиномы или гиперплазии β -клеток островков поджелудочной железы. В некоторых случаях содержание глюкозы в крови больных гиперинсулинизмом составляет менее 1 ммоль/л.
- Спонтанные гипогликемии при саркоидозе.

Пероральный тест на толерантность к глюкозе

Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) необходим пациентам с содержанием глюкозы в плазме крови натощак от 6,1 до 7 ммоль/л, а также лицам с выявленными факторами риска развития сахарного диабета (сахарный диабет у близких родственников, рождение крупного плода, нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе, ожирение, гипертоническая болезнь).

Для проведения теста больной 3 дня должен получать диету, содержащую не менее 125 г углеводов (этому требованию отвечают все столы больничного питания). Пробу проводят утром после 10–14 ч голодания. Исходную пробу крови забирают натощак, затем больной принимает 75 г глюкозы, растворённой в 200 мл воды (дети — в дозе 1,75 г/кг, но не более 75 г). Повторно забирают образец крови через 120 мин.

При проведении ПТТГ важное значение имеют следующие показатели.

- При нормальной толерантности концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки составляет менее 7,8 ммоль/л (<140 мг%).
- Повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг%), но ниже 11,1 ммоль/л (<200 мг%) свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе.
- Концентрация глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки более 11,1 ммоль/л (>200 мг%) свидетельствует о предварительном диагнозе «сахарный диабет», который должен быть подтверждён согласно критериям, приведённым выше в разделе «Глюкоза в крови».

Типы кривых содержания глюкозы в крови при проведении ПТТГ приведены на рис. 4-2, а на рис. 4-3 представлен алгоритм диагностики сахарного диабета.

Для оценки результатов ПТТГ вычисляют два показателя: гипергликемический и гипогликемический коэффициенты.

- Гипергликемический коэффициент — отношение концентрации глюкозы через 30 или 60 мин после нагрузки (берут наибольшую величину) к её концентрации натощак. В норме этот коэффициент не должен быть выше 1,7.

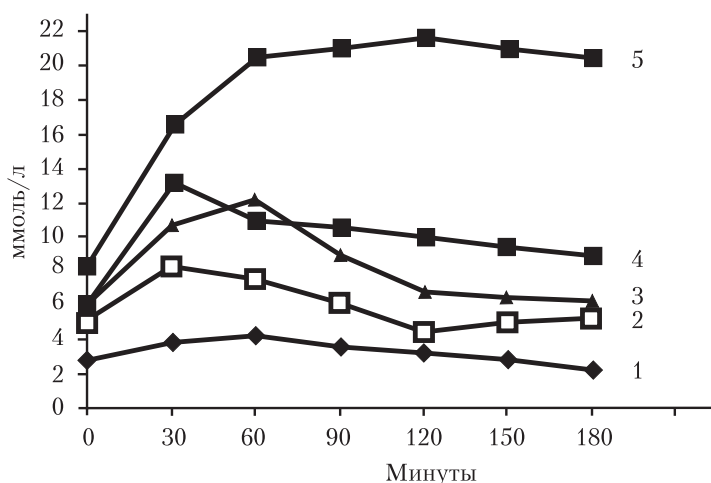


Рис. 4-2. Типы кривых концентрации глюкозы в крови при ПТТГ. Изменение концентрации глюкозы при гиперинсулинизме (1), у здоровых лиц (2), при тиреотоксикозе (3), лёгкой (4) и тяжёлой (5) форме сахарного диабета



Рис. 4-3. Алгоритм диагностики сахарного диабета (венозная кровь)

- Гипогликемический коэффициент — отношение концентрации глюкозы через 2 ч после нагрузки к её концентрации натощак. В норме этот коэффициент должен быть менее 1,3.

Если в соответствии с изложенными выше критериями ВОЗ у больного не выявляют нарушений толерантности к глюкозе, но величина одного или обоих коэффициентов превышает нормальные величины, кривую нагрузки глюкозой трактуют как «сомнительную». Такому пациенту рекомендуют воздержаться от злоупотребления углеводами и повторить тест через 1 год. Причины нарушения толерантности к глюкозе изложены в табл. 4-17.

При лечении больных сахарным диабетом важное значение имеет оценка эффективности проводимого лечения. Экспертами ВОЗ разработаны критерии компенсации сахарного диабета, которые представлены в табл. 4-18.

Таблица 4-17. Причины нарушения толерантности к глюкозе

Повышенная толерантность (гипогликемия натощак, уплощенный пик повышения концентрации глюкозы)	Пониженная толерантность
Малая скорость абсорбции из кишечника: - гипокортицизм; - гипопитуитаризм с вторичной гипофункцией надпочечников; - заболевания кишечника, в том числе стеаторея, спру, туберкулёзный энтерит, болезнь Уилла; - гипотиреоз Избыточная секреция инсулина: - инсулинома; - незидиобластома	Повышенная скорость абсорбции из кишечника: - избыточный приём глюкозы с пищей; - гипертиреоз состояния после гастроэктомии, гастроэнтеростомии и ваготомии; Язва двенадцатиперстной кишки Повышенный гликогенолиз и глюконеогенез: - гипертиреоз; - гиперфункция надпочечников, связанная с эмоциональным возбуждением или феохромоцитомой; - токсемия, связанная с инфекцией; - беременность Невозможность образования гликогена из введённой глюкозы: - поражения печени; - гликогенозы Неспособность тканей утилизировать глюкозу: - преддиабет, сахарный диабет, стероидный диабет; - травмы головы и внутричерепные процессы, связанные с поражением или сдавлением гипоталамической области (концентрация глюкозы становится необычно высокой и медленно снижается до уровня натощак)

Таблица 4-18. Критерии компенсации сахарного диабета

Лабораторные показатели	Критерии компенсации сахарного диабета		
	Оптимальная	Удовлетвори- тельная	Неудовлетвори- тельная
Сахарный диабет типа 1			
Гликемический профиль:			
гликемия натощак, ммоль/л	4,0–5,0	5,1–6,5	Более 6,5
гликемия после еды (пик), ммоль/л	4,0–7,5	7,6–9,0	Более 9,0
гликемия перед сном, ммоль/л	4,0–5,0	6,0–7,5	Более 7,5
HbA _{1c} , %	Менее 6,1	6,2–7,5	Более 7,5
Липидный профиль:	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
общий ХС, ммоль/л	Менее 4,8	4,8–6,0	Более 6,0
ЛПНП-ХС, ммоль/л	Менее 3,0	3,0–4,0	Более 4,0
ЛПВП-ХС, ммоль/л	Более 1,2	1,0–1,2	Менее 1,0
ТГ, ммоль/л	Менее 1,7	1,7–2,2	Более 2,2
Сахарный диабет тип 2			
Гликемический профиль:			
гликемия натощак (капиллярная кровь), ммоль/л	Менее 5,5	Более 5,5	Более 6,0
гликемия после еды (пик, капиллярная кровь), ммоль/л	Менее 7,5	Более 7,5	Более 9,0
гликемия натощак (плазма венозной крови), ммоль/л	Менее 6,0	Более 6,0	Более 7,0
HbA _{1c} , %	Менее 6,5	Более 6,5	Более 7,5
Липидный профиль:	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
общий ХС, ммоль/л	Менее 4,8	4,8–6,0	Более 6,0
ЛПНП-ХС, ммоль/л	Менее 3,0	3,0–4,0	Более 4,0
ЛПВП-ХС, ммоль/л	Более 1,2	1,0–1,2	Менее 1,0
ТГ, ммоль/л	Менее 1,7	1,7–2,2	Более 2,2

Гликозилированный гемоглобин

Референтные величины содержания гликозилированного Hb (HbA_{1c}) в крови — 4,0–5,2% от общего Hb.

HbA_{1c} — гликозилированная форма присутствующего в эритроцитах Hb. При повышенных концентрациях глюкозы в крови она вступает в неферментативное взаимодействие с белками плазмы с образованием шиффовых оснований, в том числе с Hb. Степень гликозилирования Hb зависит от концентрации глюкозы в крови и от длительности контакта глюкозы с Hb. Поэтому количество HbA_{1c} пропорционально концентрации глюкозы и длительности инкубации (контакта с эритроцитами). Измерение концентрации HbA_{1c} позволяет ретроспективно оценивать уровень гипергликемии при сахарном диабете. По сути, гликозилированный Hb состоит из трёх

компонентов: HbA_{1a} , HbA_{1b} и HbA_{1c} . HbA_{1c} обладает более высокой корреляцией со степенью выраженности гипергликемии у больных сахарным диабетом.

Концентрация HbA_{1c} в эритроцитах — интегральный показатель состояния углеводного обмена за предшествующие 6–8 нед. Результаты исследования оценивают следующим образом: 4–6% — хорошая компенсация сахарного диабета в последние 1–1,5 мес, 6,2–7,5% — удовлетворительная, более 7,5% — неудовлетворительная. Для оценки эффективности лечения целесообразно повторить исследование через 2–3 мес.

Ложнопониженные значения HbA_{1c} имеют место при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях, сопровождающихся уменьшением продолжительности жизни эритроцитов (например, гемолитическая анемия).

Фруктозамин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации фруктозамина в сыворотке крови — 200–280 мкмоль/л.

Фруктозамин — продукт гликозилирования белков плазмы крови. Глюкоза вступает в неферментативное взаимодействие с белками, образуя шиффовы основания. Неферментное гликозилирование белков — двухступенчатый процесс конденсации глюкозы и других групп углеводов со свободными аминокетогруппами белков. В первой стадии в результате взаимодействия глюкозы с аминокетогруппами образуется альдимин, во второй стадии реакции лабильный альдимин превращается в стабильный кетоамин. Эта стадия необратима.

Степень гликозилирования белков плазмы зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности периода полураспада белков. Количество фруктозамина в крови — хороший показатель для ретроспективного контроля за содержанием глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, позволяет оценивать эффективность проводимого лечения без отягощающего больного ежедневного контроля уровня гликемии.

В отличие от HbA_{1c} , фруктозамин отражает среднюю концентрацию глюкозы в крови за 2–3 нед до измерения. Это обусловлено периодом полураспада гликозилированных белков: для альбумина он составляет 20 дней, тогда как для Hb он зависит от продолжительности полураспада эритроцитов (60 дней). Определение фруктозамина имеет преимущество перед определением HbA_{1c} , так как не требует проведения дополнительного исследования — определения концентрации Hb у больного.

При оценке результатов исследования фруктозамина, как критерия компенсации сахарного диабета, считают, что при содержании его в крови от 280 до 320 мкмоль/л компенсация удовлетворительная, выше 320 мкмоль/л — неудовлетворительная.

Молочная кислота (лактат) в крови

Лактат — конечный продукт гликолиза. В условиях покоя основной источник лактата в плазме — эритроциты. При физической нагрузке лактат выходит из мышц, превращается в пируват в печени или метаболизируется тканью мозга и сердцем. Референтные величины концентрации лактата в крови отражены в табл. 4-19. Повышается концентрация лактата в крови

при тканевой гипоксии из-за снижения перфузии ткани или уменьшения содержания кислорода в крови. Накопление лактата может уменьшить pH крови и снизить концентрацию бикарбоната, приводя к метаболическому ацидозу.

Увеличение концентрации лактата отражает степень ишемии тканей. Содержание лактата в крови при гипоксических состояниях возрастает соответственно тяжести гипоксии. Накопление лактата — одна из причин комы, в частности гиперлактацидемической диабетической комы.

Таблица 4-19. Референтные величины концентрации лактата в крови

Кровь	Концентрация лактата в крови	
	мг/дл	ммоль/л
Венозная	8,1–15,3	0,9–1,7
Артериальная	<11,3	<1,3
Соотношение лактат/пируват	10/1	

Различают следующие типы повышения лактата (лактат-ацидоза) в крови.

- Тип I: концентрация лактата повышена, выраженный ацидоз отсутствует, отношение лактат/пируват в норме. Этот тип выявляют при физической нагрузке, гипервентиляции, действии глюкагона, гликогенозах, тяжёлой анемии, введении пирувата или инсулина.
- Тип ПА (связанный с гипоксией): выраженный ацидоз, концентрация лактата повышена, отношение лактат/пируват увеличено. Этот тип выявляют при любых состояниях с неадекватной доставкой кислорода к тканям (острое кровотечение, тяжёлая острая застойная сердечная недостаточность, заболевания сердца с цианозом или другие случаи острой гипоксии, экстракорпоральное кровообращение).
- Тип ПБ (идиопатический): концентрация лактата повышена, ацидоз от умеренного до выраженного, отношение лактат/пируват увеличено. Этот тип наблюдают при лёгкой степени уремии, инфекциях (особенно пиелонефрите), циррозе печени, беременности (III триместр), тяжёлых заболеваниях сосудов, лейкозах, анемии, алкоголизме, подостром инфекционном эндокардите, полиомиелите, сахарном диабете (приблизительно 50% случаев).

Липиды, липопротеины и аполипотеины

Липиды играют важную роль в клеточном метаболизме. Так, жирные кислоты (в свободной форме и в виде ТГ) — источник энергии для метаболических процессов, ХС и фосфолипиды — важнейшие компоненты клеточных мембран. Кроме того, ХС — предшественник витамина D и стероидных гормонов.

Липиды переносятся между тканями и органами кровью с помощью особых частиц — ЛП, так как гидрофобный характер липидов не позволяет транспортировать их в свободном виде. Каждая липопротеиновая частица содержит белковые компоненты — аполипотеины, которые не только

направляют метаболизм ЛП путём связывания со специфическими рецепторами, но и действуют в качестве кофакторов ферментов. Рецепторы ЛП, располагающиеся на плазматических мембранах, контролируют скорость поглощения клетками и деградации липопротеиновых частиц.

В клинической практике исследования липидов и ЛП используют для диагностики нарушений их обмена, оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и определения стратегии лечения.

Триглицериды в сыворотке крови

ТГ, или нейтральные жиры, — сложные эфиры трёхатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. ТГ поступают в организм с пищей (экзогенные ТГ) и синтезируются в организме (эндогенные ТГ). Последние образуются в печени главным образом из углеводов. ТГ — главная форма накопления жирных кислот в организме и основной источник энергии у людей. Референтные величины концентрации ТГ в сыворотке крови представлены в табл. 4-20 [Тиц У., 1986].

В клинической практике концентрацию ТГ в крови определяют, главным образом, для выявления и типирования дислипопропротеинемий (ДЛП).

Таблица 4-20. Референтные величины концентрации ТГ в сыворотке крови

Возраст, годы	Концентрация ТГ в сыворотке крови			
	мг/дл		ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
0–5	30–86	32–99	0,34–0,97	0,36–1,12
6–11	31–108	35–114	0,35–1,22	0,40–1,29
12–15	36–138	41–138	0,41–1,56	0,46–1,56
16–19	40–163	40–128	0,45–1,84	0,45–1,45
20–29	44–185	40–128	0,50–2,09	0,45–1,45
30–39	49–284	38–160	0,55–3,21	0,43–1,81
40–49	56–298	44–186	0,63–3,37	0,50–2,10
50–59	62–288	55–247	0,70–3,25	0,62–2,79
>60	Значения незначительно снижаются			

Содержание ТГ в крови повышается при ГЛП I, IIБ, III, IV и V типов, вирусном гепатите, алкоголизме, алкогольном циррозе, билиарном циррозе, внепечёночной обтурации жёлчных путей, остром и хроническом панкреатите, ХПН, гипертонической болезни, ИМ, беременности, ИБС, тромбозе сосудов мозга, гипотиреозе, сахарном диабете, подагре, гликогенозах I, III и VI типов, респираторном дистресс-синдроме, большой талассемии, синдроме Дауна, синдроме Вернера, идиопатической гиперкальциемии, острой перемежающейся порфирии (ОПП).

Повышенная концентрация ТГ в крови — фактор риска развития ИБС. Повышение концентрации ТГ в крови до 200–500 мг/дл или 2,3–5,6 ммоль/л расценивают как выраженную гипертриглицеридемию, более 500 мг/дл или более 5,6 ммоль/л — как тяжёлую гипертриглицеридемию.

Снижение содержания ТГ в крови наблюдают при абеталипопротеинемии, хронических обструктивных заболеваниях лёгких, гипертиреозе, ги-

перпаратиреозе, лактозурии, недостаточности питания, синдроме мальабсорбции, поражении паренхимы печени (в терминальной стадии).

Общий холестерин в сыворотке крови

ХС — вторичный одноатомный циклический спирт. ХС поступает в организм с пищей, но большая часть его образуется эндогенно (синтезируется в печени). ХС — компонент клеточных мембран, предшественник стероидных гормонов и жёлчных кислот. По крайней мере 10% населения страдают гиперхолестеринемией. Сама по себе гиперхолестеринемия протекает бессимптомно, но может привести к серьёзным патологическим изменениям стенок кровеносных сосудов в жизненно важных органах.

Концентрации в крови ХС и ТГ — наиболее важные показатели состояния липидного обмена у больных. Они дают важную информацию для дальнейшей тактики диагностики нарушений липидного обмена, решения вопроса о госпитализации, выбора метода лечения и оценки его эффективности. Референтные величины концентрации общего ХС в крови представлены в табл. 4-21 [Тиц У., 1997]. Концентрацию ХС выше 6,5 ммоль/л считают фактором риска развития атеросклероза. Существует зависимость между ростом концентрации ХС в крови и риском развития ИБС. У лиц, входящих в группу риска по ИБС, определение ХС в крови рекомендуют проводить раз в 3 мес.

- Содержание ХС в крови повышается при ГЛП типа I, IIА, IIБ, III, IV, V, полигенной гиперхолестеринемии, семейной комбинированной гиперлипидемии, первичной экзогенной гипертриглицеридемии, заболеваниях печени, внутри- и внепечёночном холестазах, злокачественных опухолях поджелудочной железы и простаты, гломерулонефрите, гипотиреозе, нефротическом синдроме, ХПН, алкоголизме, изолированном дефиците соматотропного гормона (СТГ), гипертонической болезни, ИБС, сахарном диабете, подагре, гликогенозах I, III и VI типов, большой талассемии, анальбуминемии, дисглобулинемии, синдроме Вернера, идиопатической гиперкальциемии, ОПП.

Таблица 4-21. Референтные величины концентрации общего ХС в сыворотке крови

Возрастные группы	Содержание общего ХС	
	мг/дл	ммоль/л
Новорождённые	53–135	1,37–3,5
Дети до 1 года	70–175	1,81–4,53
Дети	120–200	3,11–5,18
Подростки	120–210	3,11–5,44
Взрослые	140–310	3,63–8,03
Рекомендуемые пределы для взрослых	140–250	3,63–5,2

- Снижение содержания ХС в крови отмечают при дефиците α -липопротеинов, гипопроteinемии и абеталипопротеинемии, циррозе печени, злокачественных опухолях печени, гипертиреозе, синдроме мальабсорбции, недостаточности питания, сидеробластной анемии, талассемии, хронических обструктивных заболеваниях лёгких, ревматоидном арт-

рите, лимфангизктазии кишечника, мегалобластной анемии. Быстрое снижение концентрации ХС при заболеваниях печени — плохой прогностический признак, часто наблюдаемый при подострой дистрофии печени.

При оценке результатов исследования общего ХС следует учитывать, что некоторых ЛС оказывают выраженное влияние на его концентрацию в крови.

- Повышают концентрацию ХС в крови: андрогены, хлорпропамид, ГК, АКТГ, эпинефрин (адреналин), сульфаниламиды, мепробамат, фенотиазины, тиазидные диуретики.
- Снижают концентрацию ХС в крови колхицин, галоперидол, ингибиторы моноаминоксидазы.

При оценке риска развития атеросклероза и его клинических проявлений часто используют показатели, отражающие содержание не только общего ХС, но и ХС-фракций ЛП.

Холестерин липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови

ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) определяют как оставшееся количество ХС в сыворотке крови после осаждения апо-В-содержащих липопротеидов (липопротеинов низкой и очень низкой плотности). Липопротеины крови осуществляют транспорт липидов, включая ХС, от одной клеточной популяции к другой, где они сохраняются или метаболизируются. В отличие от других ЛП, ЛПВП осуществляют транспорт ХС от клеток периферических органов в печень, где ХС превращается в жёлчные кислоты и выводится из организма. Это характерно и для сердечной мышцы с её сосудами, и для других органов. Референтные величины концентрации ЛПВП-ХС в сыворотке крови представлены в табл. 4-22.

Таблица 4-22. Референтные величины концентрации ЛПВП-ХС в сыворотке крови

Возраст, годы	Концентрация ЛПВП-ХС в сыворотке крови			
	мг/дл		ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
0–14	30–65	30–65	0,78–1,68	0,78–1,68
15–19	30–65	30–70	0,78–1,68	0,78–1,81
20–29	30–70	30–75	0,78–1,81	0,78–1,94
30–39	30–70	30–80	0,78–1,81	0,78–2,07
>40	30–70	30–85	0,78–1,81	0,78–2,20

Снижение концентрации ЛПВП-ХС менее 0,9 ммоль/л связывают с повышенным риском развития атеросклероза. Эпидемиологические исследования показали обратную зависимость между концентрациями ЛПВП-ХС и распространённостью ИБС. Определение ЛПВП-ХС способствует выявлению риска развития ИБС. Уменьшение концентрации ЛПВП-ХС на каждые 5 мг/дл, или 0,13 ммоль/л ниже среднего ведёт к увеличению риска развития ИБС на 25%.

Повышенную концентрацию ЛПВП-ХС расценивают как антиатерогенный фактор.

В настоящее время концентрацию ЛПВП-ХС в сыворотке крови ниже 0,91 ммоль/л рассматривают как показатель высокого риска ИБС, тогда как уровень выше 1,56 ммоль/л играет защитную роль. Для определения тактики лечения важна одновременная оценка концентрации в сыворотке крови общего ХС и ЛПВП-ХС. Если у пациента концентрация ЛПВП-ХС снижена (менее 0,91 ммоль/л), а общего ХС нормальная, наиболее эффективны в целях профилактики ИБС выполнение физических упражнений, прекращение курения и снижение массы тела. При увеличении концентрации общего ХС и снижении содержания ЛПВП-ХС (менее 0,91 ммоль/л) программы медицинского вмешательства должны быть направлены на снижение уровня общего ХС с помощью специальных диет или, если это необходимо, с помощью лекарственной терапии.

Определив содержание в крови ЛПВП-ХС, можно рассчитать холестериновый коэффициент атерогенности ($K_{\text{хс}}$): $K_{\text{хс}} = (\text{Общий ХС} - \text{ЛПВП-ХС}) / \text{ЛПВП-ХС}$. $K_{\text{хс}}$ фактически отражает отношение содержания в крови атерогенных ЛП к антиатерогенным. Этот коэффициент составляет у новорождённых не более 1, у здоровых мужчин 20–30 лет он достигает 2,5, у здоровых женщин того же возраста — 2,2. У мужчин 40–60 лет без клинических проявлений атеросклероза $K_{\text{хс}}$ составляет от 3 до 3,5. У лиц с ИБС он больше 4, нередко достигая 5–6. Примечательно, что $K_{\text{хс}}$ относительно невысок у долгожителей: у лиц старше 90 лет он не превышает 3. $K_{\text{хс}}$ более точно отражает благоприятное и неблагоприятное сочетание ЛП с точки зрения риска развития ИБС и атеросклероза.

При анализе результатов исследования следует учитывать, что повышение или снижение содержания ЛПВП-ХС возможно при ряде заболеваний или состояний (табл. 4-23).

Таблица 4-23. Заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация ЛПВП-ХС в крови

Повышенные величины	Пониженные величины
Первичный билиарный цирроз печени	Сахарный диабет
Хронический гепатит	Заболевания почек и печени
Алкоголизм	ГЛП IV типа
Другие хронические интоксикации	Острые бактериальные и вирусные инфекции

Вместе с тем использование только показателей ЛПВП-ХС для оценки риска развития атеросклероза может дать потенциально неправильную диагностическую информацию, поэтому его величины следует оценивать в сопоставлении с концентрацией общего ХС и ЛПНП-ХС.

Холестерин липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови

ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) — основная транспортная форма ХС. Референтные величины концентрации ЛПНП-ХС в сыворотке крови отражены в табл. 4-24.

Таблица 4-24. Референтные величины концентрации ЛПНП-ХС в сыворотке крови

Возраст, годы	Концентрация ЛПНП-ХС в сыворотке крови			
	мг/дл		ммоль/л	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
0–19	60–140	60–150	1,55–3,63	1,55–3,89
20–29	60–175	60–160	1,55–4,53	1,55–4,14
29–39	80–190	70–170	2,07–4,92	1,81–4,4
40–49	90–205	80–190	2,33–5,31	2,07–4,92
50–59	90–205	90–220	2,33–5,31	2,33–5,7
60–69	90–215	100–235	2,33–5,57	2,59–6,09
>70	90–190	90–215	2,33–4,92	2,46–5,57

Рекомендуемые концентрации ЛПНП-ХС в сыворотке крови для взрослых составляют 65–175 мг/дл или 1,68–4,53 ммоль/л.

Исследование ЛПНП-ХС осуществляют с целью фенотипирования ГЛП, или дислипопроteinемий (современный термин, который заменяет старый — гиперлипопroteinемии).

ЛПНП-ХС более тесно коррелирует с риском развития атеросклероза и ИБС, чем концентрация общего ХС. Низкую степень риска отмечают при концентрации ЛПНП-ХС меньше 3,37 ммоль/л, умеренную — при 3,37–4,27 ммоль/л, высокую — при величине, превышающей 4,27 ммоль/л. ЛПНП-ХС можно определять расчётным методом по формуле Фридвальда: ЛПНП-ХС (ммоль/л) = Общий ХС–ЛПВП-ХС–ТГ/2,18. Этот метод нельзя использовать при концентрации ТГ выше 4,52 ммоль/л и у больных с ГЛП III типа.

Атерогенность ХС в первую очередь определяется его принадлежность к тому или иному классу ЛП. В этой связи особо следует выделить ЛПНП, которые наиболее атерогенны в силу ряда причин.

ЛПНП транспортируют две трети всего ХС плазмы и наиболее богатыми им (содержание ХС в них может достигать до 45–50%). Размеры частиц (диаметр 21–25 нм) позволяет ЛПНП, наряду с ЛПВП, проникать в стенку сосуда через эндотелиальный барьер, но в отличие от ЛПВП, которые легко выводятся из стенки, способствуя выведению избытка липидов, ЛПНП задерживаются в ней, поскольку обладают избирательным сродством к глюкозаминогликанам и гладкомышечным клеткам. Последнее объясняется наличием в составе ЛПНП апо-В, а на поверхности клеток стенки сосуда — рецепторов к последнему. В силу указанных причин ЛПНП являются основной транспортной формой ХС для нужд клеток сосудистой стенки, а при патологических условиях — источником накопления его в стенке сосуда. Именно поэтому при ГЛП II типа, характеризующейся высокой концентрацией ЛПНП-ХС, часто наблюдают ранний и резко выраженный атеросклероз и ИБС. Определение ЛПНП-ХС весьма информативно, и отклонение этого показателя от нормы может с большой степенью вероятности указывать на то, какова опасность в отношении развития атеросклероза и ИБС.

В табл. 4-25 приведены значения основных липидных показателей для взрослых людей и их взаимосвязь с риском возникновения заболеваний.

Таблица 4-25. Липидные показатели у взрослых и их взаимосвязь с риском развития заболеваний

Показатель	Референтные значения	Пограничные значения высокого риска ИБС	Высокий риск ИБС	Высокий риск панкреатита
ХС, ммоль/л	<5,2	5,2–6,2	≥6,2	–
ЛПНП-ХС, ммоль/л	<3,4	3,4–4,1	≥4,1	–
ЛПВП-ХС, ммоль/л	>1,6	–	<0,9	–
ТГ, ммоль/л	<2,3	2,3–4,5	>4,5	>11,3
ХС/ЛПВП-ХС	<5,0	5,0–6,0	>6,0	–

Электрофоретический анализ липопротеинов

ЛП плазмы крови — транспортная форма липидов в организме человека. Они осуществляют транспорт липидов как экзогенного (пищевого), так и эндогенного происхождения. Отдельные ЛП захватывают избыточный ХС из клеток периферических тканей для транспорта его в печень, где происходит его окисление в жёлчные кислоты и выведение с жёлчью. С участием ЛП транспортируются также жирорастворимые витамины и гормоны.

Плазменные ЛП имеют сферическую форму. Внутри находится жировая «капля», содержащая неполярные липиды (ТГ и эстерифицированный ХС) и формирующая ядро ЛП-частицы. Оно окружено оболочкой из фосфолипидов, незэстерифицированного ХС и белка.

Существует несколько методов определения ЛП в крови. Один из них — определение содержания ХС в различных классах ЛП — рассмотрен выше. Другой метод исследования содержания ЛП — электрофоретический. При использовании этого метода отдельные фракции ЛП классифицируют, сравнивая их электрофоретическую подвижность с подвижностью обычных сывороточных белков. На основании электрофоретической подвижности ЛП были разделены на следующие фракции.

- Хиломикроны. При проведении электрофореза хиломикроны остаются на старте (содержат очень мало белка) подобно γ -глобулинам; представляют собой богатые жиром частицы, поступающие в кровь из лимфы и транспортирующие пищевые ТГ. Они являются самыми крупными ЛП. Плазма крови здоровых людей, не принимавших пищи в течение 12–14 ч, хиломикроны не содержит или содержит их в ничтожном количестве.
- α -ЛП. При электрофорезе α -ЛП движутся вместе с α -глобулинами и соответствуют ЛПВП. ЛПВП содержат до 50% белка, приблизительно 30% фосфолипидов, 20% ХС и очень немного ТГ. Образуются в печени и стенке тонкой кишки.
- β -ЛП. При электрофорезе на бумаге β -ЛП движутся вместе с β -глобулинами и соответствуют ЛПНП. ЛПНП содержат 25% белка, 50% ХС, 20% фосфолипидов и 8–10% ТГ. Предполагают, что ЛПНП образуются частично или полностью при распаде липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).
- Пре- β -ЛП. При электрофорезе пре- β -ЛП оказываются между α -ЛП и β -ЛП, они соответствуют ЛПОНП.

Электрофорез ЛП позволяет провести качественный анализ ЛП. Существует два метаболических процесса, определяющих патогенез атеросклероза: скорость инфльтрации богатых ХС ЛП во внутренний слой стенки кровеносных сосудов и скорость удаления ХС из сосудов с последующим выведением из организма. В этой сбалансированной системе повышенные концентрации хиломикрон, ЛПОНП и ЛПНП определяют риск избыточного отложения ХС внутри стенки сосуда. С другой стороны, увеличенные концентрации ЛПВП способствуют повышению скорости удаления ХС из атеросклеротических бляшек. Метод электрофореза ЛП может дать дополнительную информацию о соотношении этих метаболических процессов.

Помимо перечисленных выше классов ЛП, в плазме крови могут быть обнаружены и другие ЛП-комплексы, в том числе необычные, которые получили название патологические (или условно-патологические) ЛП. К ним относятся β -ЛПОНП, ЛПВП_{хс} и ЛП-Х. β -ЛПОНП, называемые также флотирующими β -ЛП, характеризуются тем, что имеют электрофоретическую подвижность, свойственную β -ЛП, и плотность, соответствующую ЛПОНП, благодаря чему всплывают при ультрацентрифугировании вместе с последними. Наличие β -ЛПОНП — характерный признак III типа ДЛП. ЛПВП_{хс} представляет собой фракцию ЛПВП, перегруженную ХС, роль этих ЛП в патогенезе атеросклероза не выяснена. ЛП-Х характеризуются высоким содержанием фосфолипидов (65–68%) и неэстерифицированного ХС (23–27%). Благодаря высокой жёсткости ЛП-Х способствуют повышению вязкости крови. Они появляются в крови при обтурационной желтухе и при недостаточности лецитин-холестериновой ацилтрансферазы. Роль ЛП-Х в развитии атеросклероза не изучена.

Типирование дислипопroteinемий

Исследование фракций ЛП в клинической практике используют для типирования ДЛП. ДЛП — отклонения липопротеинового спектра крови, проявляющиеся в изменении содержания (увеличение, снижение, отсутствие или нарушение соотношения) одного или более классов ЛП. В 1967 г. предложена классификация типов ГЛП, которая была одобрена экспертами ВОЗ и получила широкое распространение. К концу 1970-х годов взамен обозначения ГЛП (узкий термин, отражающий увеличение какого-то класса или классов ЛП в крови) введён термин ДЛП. Это объясняется тем, что среди больных атеросклерозом и ИБС нередко находили пациентов, у которых не было повышения концентрации ЛП (то есть ГЛП фактически отсутствовала), но были нарушены соотношения между содержанием атерогенных и антиатерогенных ЛП.

Классификацию основных типов ГЛП [Д.С. Фредериксон и соавт., 1967].

Тип I — гиперхиломикронемия. Для этого типа ГЛП характерны высокое содержание хиломикрон, нормальное или слегка повышенное содержание ЛПОНП, резкое повышение уровня ТГ до 1000 мг/дл, а иногда и выше. Тип I наблюдают редко, проявляется он в детском возрасте (гепатоспленомегалия, абдоминальная колика, панкреатит). Могут возникать ксантомы, липоидная дуга роговицы. Атеросклероз не развивается. Причина этого вида ГЛП — генетически обусловленный дефект, в основе которого лежит

отсутствие способности организма вырабатывать липопротеидную липазу, расщепляющую богатые ТГ липопротеиновые частицы.

Тип II — гипер- β -липопротеинемия.

- **Вариант А.** Характерны повышенное содержание ЛПНП и нормальное содержание ЛПОНП, повышение уровня ХС, иногда очень значительное, нормальное содержание ТГ. Концентрация ЛПВП чаще абсолютно или относительно снижена. Вариант А проявляется ИБС и ИМ в сравнительно молодом возрасте, характерна ранняя смертность в детском возрасте. Сущность генетического дефекта, лежащего в основе варианта IIА, сводится к дефициту рецепторов ЛПНП (в первую очередь, к дефициту печёночных рецепторов), что резко затрудняет элиминацию ЛПНП из плазмы крови и способствует значительному подъёму концентрации ХС и ЛПНП в крови.
- **Вариант Б.** Повышено содержание ЛПНП и ЛПОНП, ХС (иногда значительно) и ТГ (в большинстве случаев умеренно). Этот вариант проявляется ИБС и ИМ в сравнительно молодом возрасте, а также бугорчатыми ксантомами в детском возрасте или у взрослых.

Тип III — гипер- β - и гипер-пре- β -липопротеинемия (дисбеталипопротеинемия). Характерно повышение в крови ЛПОНП, имеющих высокое содержание ХС и высокую электрофоретическую подвижность, то есть наличие патологических ЛПОНП (флотирующих), уровень ХС и ТГ повышен, отношение ХС к ТГ приближается к 1. В составе ЛПОНП содержится много апо-В. Клинически этот тип характеризуется развитием относительно раннего и тяжело протекающего атеросклероза, поражающего не только сосуды сердца, но и артерии нижних конечностей. Для диагностики III типа ГЛП необходимо принимать во внимание чрезвычайную лабильность концентрации липидов у таких больных и лёгкость коррекции нарушений обмена ЛП у них под влиянием диеты и медикаментозных средств.

Тип IV — гипер-пре- β -липопротеинемия. При IV типе в крови выявляется повышение уровня ЛПОНП, нормальное или уменьшенное содержание ЛПНП, отсутствие хиломикронов, увеличение уровня ТГ при нормальном или умеренно повышенном ХС. Клинические проявления IV типа ГЛП не являются строго специфичными. Может быть поражение как коронарных, так и периферических сосудов. Помимо ИБС, характерно поражение периферических сосудов, выражающееся в перемежающейся хромоте. Ксантомы наблюдают реже, чем при II типе. Может быть сочетание с сахарным диабетом и ожирением. Полагают, что у больных с IV типом ГЛП усиливаются процессы липолиза в жировой ткани, повышается уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови, что, в свою очередь, стимулирует синтез ТГ и ЛПОНП в печени.

Тип V — гипер-пре- β -липопротеинемия и гиперхиломикронемия. При этом типе в крови обнаруживают повышение концентрации ЛПОНП, наличие хиломикронов, увеличение содержания ХС и ТГ. Клинические этот тип ГЛП проявляется приступами панкреатита, кишечной диспепсией, увеличением печени. Все эти проявления возникают преимущественно у взрослых, хотя могут быть и у детей. Поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются редко. В основе V типа ГЛП лежит недостаток липопротеидной липазы или низкая её активность.

Повышенное содержание в крови одного или нескольких классов ЛП может быть вызвано различными причинами. ГЛП может возникнуть как самостоятельное заболевание (первичные ГЛП) или может сопутствовать заболеваниям внутренних органов (вторичные ГЛП). К первым относятся все семейные (генетические) формы ГЛП, ко вторым — ГЛП, наблюдаемые при ряде заболеваний и состояний (табл. 4–26).

Таблица 4–26. Болезни и состояния, сопровождающиеся развитием вторичных ГЛП

Болезни или состояния	Тип ГЛП
Алкоголизм	I, IV, V
Беременность или введение эстрогенов	IV
Гипотиреоз	IIA, IIB, IV
Сахарный диабет	IIB, IV, V
Дисгаммаглобулинемия	IIB, IV, V
Нефротический синдром	IIB, IV, V
ОПП	IIA, IIB
Панкреатит	IV, V
Терапия ГК	IV, V

ГЛП, выявленные при перечисленных заболеваниях и состояниях, могут быть обусловлены основной патологией, не всегда указывая на наличие атеросклероза. Однако в этом перечне присутствует ряд заболеваний, при которых, как это известно из повседневной клинической практики, атеросклероз развивается очень часто. Представляется очевидным, что, например, нарушение липидного обмена при сахарном диабете или гипотиреозе обуславливается наличием у этих больных ГЛП IV типа.

При первичных ГЛП необходимо специфическое лечение, при вторичных ГЛП терапия основного заболевания нередко приводит к нормализации уровня липидов.

Следует помнить, что однократное определение содержания ЛП в крови (особенно во время амбулаторного обследования) может привести к неполному или ошибочному выявлению типа ГЛП, поэтому необходимо проводить повторные исследования.

Помимо перечисленных «классических» типов ГЛП, в настоящее время дифференцируют ДЛП, отличающиеся очень низким или высоким содержанием ЛПВП, а также их полным отсутствием (болезнь Танжера). Вместе с тем следует заметить, что фенотипическая классификация ДЛП сейчас считается устаревшей, поскольку не позволяет адекватно разделять больных, подверженных риску ИБС [Робинс С.Дж., 2001].

Аполипопротеин A₁ в сыворотке

Референтные величины содержания апо-A₁ в сыворотке крови: мужчины — 81–169 мг/дл (0,81–1,69 г/л); женщины — 80–214 мг/дл (0,80–2,14 г/л).

Каждый первичный ЛП характеризуется наличием в его составе индивидуального, только ему присущего белка (аполипопротеина). Аполипопротеины обозначают латинскими буквами, причём некоторые из них представляют семейство белков и обозначаются дополнительно ещё и цифрами

(например, апо- A_1 , апо- A_2 и т.д.). Апо- A_1 называют «активным альтернатором». Он участвует в транспорте ТГ и ХС, активирует лецитин-холестерин-ацетилтрансферазу, способствуя обратному транспорту ХС с периферии (в том числе из стенки сосудов) в печень. Апо- A_1 назван «альтернатором» потому, что после поступления в циркуляцию в составе хиломикронов он быстро попадает в ЛПВП и встраивается в состав этих частиц. При нарушении отсоединения апо- A_1 от хиломикронов снижается содержание ЛПВП и повышается уровень ТГ, что способствует развитию атеросклероза и ИБС. В связи с тем, что апо- A_1 является основным аполипопротеином α -ЛП, определение его концентрации уточняет степень риска развития ИБС у пациента. α -ЛП способствуют выведению ХС из сосудистой стенки, тем самым препятствуя развитию атеросклероза.

Концентрация апо- A_1 повышается при семейной гипер- α -липопротеинемии, беременности, лечении эстрогенами, злоупотреблении алкоголем, физической нагрузке.

Определение только апо- A_1 даёт мало информации для оценки нарушения обмена ЛП, поэтому целесообразно одновременно определять концентрацию апо- V_1 и рассчитывать отношение апо- V_1 /апо- A_1 . В норме оно меньше 1.

Низкие значения концентрации апо- A_1 в сыворотке крови могут быть выявлены при болезни Танжера, семейной гипо- α -липопротеинемии, ДЛП I и V типов, сахарном диабете типа I, холестазе, гемодиализе, инфекционных заболеваниях, а также приёме ряда ЛС (диуретики, β -адреноблокаторы, андрогены, ГК, циклоспорин).

Аполипопротеин V_1 в сыворотке крови

Референтные величины содержания апо- V_1 в сыворотке крови: мужчины — 46–174 мг/дл (0,46–1,74 г/л); женщины — 46–142 мг/дл (0,46–1,42 г/л).

Апо-В — главный транспортёр ТГ из кишечника в жировые клетки, поэтому он получил название «большой грузчик». Повышение содержания апо-В в крови обычно сочетается с высокой концентрацией ЛПНП и свойственно семейным ГЛП, которые часто осложняются ИМ. В основе повышенного содержания апо-В в крови во многих случаях лежит изменение его структуры, нарушающее взаимодействие ЛПНП с рецепторами.

В настоящее время определение концентрации апо-В рассматривают как один из наиболее надёжных маркёров атеросклероза. С учётом того, что апо-В — основной аполипопротеин β -ЛП, определение его концентрации уточняет степень риска развития ИБС у пациента. β -ЛП способствуют проникновению ХС в сосудистую стенку. Если отношение концентрации апо-В к таковой апо- A_1 больше 1, риск развития ИБС очень высок. У половины больных коронарным атеросклерозом с отсутствием ГЛП обнаружено увеличение отношения апо-В/апо- A_1 (более 1), что служит одним из надёжных показателей атерогенного сдвига.

Концентрация апо-В в сыворотке крови повышается при ДЛП (типы IIa, IIb, IV, V), семейной гипер- α -липопротеинемии, нефротическом синдроме, беременности, билиарной обструкции, гемодиализе, курении, приёме ряда ЛС (диуретики, β -адреноблокаторы, ГК, циклоспорин).

Низкие значения апо-В в сыворотке крови выявляют при гипо- и абеталипопротеинемии, типе I ДЛП, заболеваниях печени, занятиях спортом.

Липопротеин (а) в сыворотке крови

Референтные величины содержания липопротеина (а) [ЛП(а)] в сыворотке крови — 0–30 мг/дл.

ЛП(а) состоит из апо(а), который является по своей природе гликопротеином и ковалентно связан с апо-В₁₀₀. ЛП(а) имеет значительное структурное сходство с плазминогеном. ЛП(а) крупнее ЛПНП, но обладает по сравнению с ними большей плотностью и имеет электрофоретическую подвижность пре-β-ЛП. По липидному составу ЛП(а) не отличается от ЛПНП, но белка в ЛП(а) больше. ЛП(а) синтезируется в печени. Все современные иммунохимические методы определения ЛП(а) на самом деле выявляют белок — апо(а).

Повышенная концентрация ЛП(а) в сыворотке крови — фактор риска развития ИБС. По данным литературы, усреднённое содержание апо(а) в крови пациентов с ИБС составляет 12 мг/дл. У 2/3 пациентов развитие атеросклероза зависит от присутствия в крови повышенных концентраций ЛП(а). Установлена тесная корреляция между концентрацией ЛП(а) в сыворотке крови и развитием ИБС. Эпидемиологические исследования показали, что у лиц с нормальной концентрацией ХС, но повышенным содержанием ЛП(а) (выше 30 мг/дл) риск развития ИБС по меньшей степени в 2 раза выше. Риск возрастает в 8 раз, если одновременно повышены концентрации ЛПНП и ЛП(а). ИМ развивается в 4 раза чаще у лиц молодого возраста, к которым содержание апо(а) превышает 48 мг/дл. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом содержание апо(а) также повышен.

Концентрация ЛП(а) в крови возрастает после хирургических операций, у больных с онкологическими заболеваниями, при сахарном диабете, острой фазе ревматизма.

Сходство строения апо(а) и белков острой фазы позволяет рассматривать его как специфический белок острой фазы при деструктивных атеросклеротических процессах в сосудистой стенке. Определение ЛП(а) — тест оценки активности атеросклеротического процесса. Его содержание в крови коррелирует с площадью атероматозного поражения аорты, уровнем гипергликемии, временем свёртывания крови и маркерами недостаточности экскреторной функции почек. Артериальная гипертензия при атеросклерозе часто сочетается с повышением в крови концентрации ЛП(а).

Концентрация ЛП(а) в крови генетически детерминирована, и в настоящее время не существует ЛС, снижающих её. В связи с этим единственная стратегия лечения пациентов с повышенной концентрацией ЛП(а) — устранение всех прочих факторов риска ИБС (курение, избыточная масса тела, артериальная гипертензия, высокая концентрация ЛПНП).

Эффективность приведённых выше методов исследования для диагностики нарушений липидного статуса представлена в табл. 4-27.

В настоящее время установлена чёткая корреляция между концентрацией общего ХС в крови и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. При содержании ХС в крови ниже 200 мг/дл (5,2 ммоль/л) риск развития атеросклероза наименьший. Если концентрация ЛПНП-ХС в крови ниже 100 мг/дл (2,59 ммоль/л), поражения сердца возникают очень редко. Повышение ЛПНП-ХС выше 100 мг/дл отмечают при употреблении пищи, богатой животными жирами и ХС. Неправильное питание, курение и артери-

альная гипертензия — синергически действующие факторы, повышающие риск ИБС. Сочетание одного из этих факторов с любым другим примерно на 10 лет ускоряет развитие коронарного атеросклероза критической степени. Снижение концентрации общего ХС в крови и повышение ЛПВП-ХС уменьшает темпы прогрессирования атеросклероза. Снижение концентрации общего ХС в крови на 10% приводит к уменьшению смертности от заболеваний сердца на 20% [Levine G.N. et al., 1995]. Повышение концентрации ЛПВП-ХС на 1 мг/дл (0,03 ммоль/л) снижает риск коронарной патологии на 2–3% у мужчин и женщин. Кроме того, вне зависимости от содержания общего ХС в крови (в том числе и превышающего 5,2 ммоль/л) сохраняется обратная зависимость между содержанием ЛПВП-ХС и частотой сердечной патологии. Концентрации ЛПВП-ХС (менее 1,3 ммоль/л) и ТГ в крови — независимые прогностические показатели вероятности смерти от ИБС [Байни Р., Сперов Л., 2001]. Поэтому содержание ЛПВП-ХС следует считать более точным прогностическим показателем в отношении смертности от ИБС, чем концентрацию общего ХС.

Таблица 4-27. Эффективность лабораторных тестов для диагностики нарушений липидного статуса

Лабораторный тест	Выявляемая патология, %	Невыявляемая патология, %
ТГ + ХС	50	50
ТГ + ХС + ЛПВП-ХС	57	34
ТГ + ХС + ЛПВП-ХС + апо-А ₁	72	28
ТГ + ХС + ЛПВП-ХС + апо-А ₁ + апо-В	92	8
ТГ + ХС + ЛПВП-ХС + апо-А ₁ + апо-В + ЛП(а)	До 100	—

В клинической практике следует учитывать следующие аспекты.

- Снижение концентрации ЛПНП-ХС и повышение концентрации ЛПВП-ХС способствует уменьшению частоты атеросклероза.
- Соотношение «общий ХС/ЛПВП-ХС» в норме составляет 3,4, к 75–89 годам оно повышается до 4,7; оптимальным считают соотношение 3,5, а при величинах 5 и более риск ИБС значительно возрастает.
- Липидный профиль непосредственно связан с доминированием тестостерона у мужчин и эстрогенов у женщин.
- Концентрация ЛП(а) в сыворотке крови отражает активность атеросклеротического процесса.
- Избыточное питание, ожирение, курение и низкая физическая активность оказывают неблагоприятное воздействие на липидный профиль.
- Коррекция липидных нарушений должна предусматривать не просто снижение концентрации ХС, но и нормализацию неблагоприятного липидного профиля.
- Снижение массы тела и физические упражнения концентрацию ЛПВП в крови повышают, а ЛПНП-ХС и ТГ — снижают.
- Развитие атеросклероза начинается ещё в молодом возрасте, поэтому его проявления на более поздних этапах жизни можно предотвратить, ведя здоровый образ жизни с юных лет.

Оптимальный холестерин-липопротеиновый профиль предусматривает следующий уровень показателей в сыворотке крови.

- Общий ХС — менее 200 мг/дл (5,2 ммоль/л).
- ЛПВП-ХС — более 50 мг/дл (1,3 ммоль/л).
- ЛПНП-ХС — менее 130 мг/дл (3,4 ммоль/л).
- ТГ — менее 250 мг/дл (2,3 ммоль/л).

Показатели пигментного обмена

Образование жёлчных пигментов

Жёлчными пигментами называют продукты распада Hb и других хромопротеидов — миоглобина, цитохромов и гемсодержащих ферментов. К жёлчным пигментам относятся билирубин и уробилиновые тела — уробилиноиды.

При физиологических условиях в организме взрослого человека за один час разрушается $1-2 \times 10^8$ эритроцитов. Высвободившийся при этом Hb разрушается на белковую часть (глобин) и часть, содержащую железо (гем). Железо гема включается в общий обмен железа и снова используется. Свободная от железа порфириновая часть гема подвергается катаболизму, что в основном происходит в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезёнки и костного мозга. Метаболизм гема осуществляется сложной ферментной системой — гемоксигеназой. К моменту поступления гема из гемовых белков в гемоксигеназную систему он превращается в гемин (окисляется железо). Гемин в результате ряда последовательных окислительно-восстановительных реакций метаболизируется в биливердин, который, восстанавливаясь под действием биливердин редуктазы, превращается в билирубин.

Дальнейший метаболизм билирубина в основном происходит в печени. Билирубин плохо растворим в плазме и воде, поэтому, чтобы поступить в печень, он специфически связывается с альбумином. В связи с альбумином билирубин доставляется в печень. В печени происходит переход билирубина от альбумина на синусоидальную поверхность гепатоцитов при участии насыщаемой системы переноса. Эта система имеет очень большую ёмкость и даже при патологических состояниях не лимитирует скорость метаболизма билирубина. В дальнейшем метаболизм билирубина складывается из трёх процессов:

- поглощение паренхимальными клетками печени;
- конъюгация билирубина в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов;
- секреция из эндоплазматического ретикулума в жёлчь.

В гепатоцитах к билирубину присоединяются полярные группы, и он переходит в водорастворимую форму. Процесс, обеспечивающий переход билирубина из водонерастворимой в водорастворимую форму, называется конъюгацией. Сначала происходит образование моноглюкуронида билирубина (в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов), а затем диглюкуронида билирубина (в канальцах мембраны гепатоцитов) с участием фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы.

Билирубин секретируется в жёлчь преимущественно в виде диглюкуро-нида билирубина. Секреция конъюгированного билирубина в жёлчь происходит против весьма высокого градиента концентрации при участии механизмов активного транспорта.

В составе жёлчи конъюгированный (свыше 97%) и неконъюгированный билирубин поступает в тонкую кишку. После того как билирубин достигает области подвздошной и толстой кишок, глюкурониды гидролизуются специфическими бактериальными ферментами (β -глюкуронидазами); далее кишечная микрофлора восстанавливает пигмент с последовательным образованием мезобилирубина и мезобилиногена (уробилиногена). В подвздошной и толстой кишках часть образовавшегося мезобилиногена (уробилиногена) всасывается через кишечную стенку, попадает в портальную вену и поступает в печень, где полностью расщепляется до дипирролов, поэтому в норме в общий круг кровообращения и в мочу мезобилиноген (уробилиноген) не попадает. При повреждении паренхимы печени процесс расщепления мезобилиногена (уробилиногена) до дипирролов нарушается и уробилиноген переходит в кровь и оттуда в мочу. В норме большая часть бесцветных мезобилиногенов, образующихся в толстой кишке, окисляется в стеркобилиноген, который в нижних отделах толстой кишки (в основном в прямой кишке) окисляется до стеркобилина и выделяется с калом. Лишь небольшая часть стеркобилиногена (уробилина) всасывается в нижних участках толстой кишки в систему нижней полой вены и в дальнейшем выводится почками с мочой. Следовательно, в норме моча человека содержит следы уробилина, но не уробилиногена.

Соединение билирубина с глюкуроновой кислотой не единственный путь его обезвреживания. У взрослых 15% билирубина, содержащегося в жёлчи, находится в виде сульфата и 10% в комплексе с другими веществами.

Общий билирубин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации общего билирубина в сыворотке крови менее 0,2–1,0 мг/дл (менее 3,4–17,1 мкмоль/л).

Возрастание концентрации билирубина в сыворотке крови выше 17,1 мкмоль/л называют гипербилирубинемией. Это состояние может быть следствием образования билирубина в количествах, превышающих способности нормальной печени его экскретировать; повреждений печени, нарушающих экскрецию билирубина в нормальных количествах, а также вследствие закупорки желчевыводящих протоков, что препятствует выведению билирубина. Во всех этих случаях билирубин накапливается в крови и по достижении определённых концентраций диффундирует в ткани, окрашивая их в жёлтый цвет. Это состояние называется желтухой. Различают лёгкую форму желтухи (концентрация билирубина в крови до 86 мкмоль/л), среднетяжёлую (87–159 мкмоль/л) и тяжёлую (свыше 160 мкмоль/л).

В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в сыворотке крови — неконъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой) — гипербилирубинемии классифицируют как постгепатитную (неконъюгированную) и регургитационную (конъюгированную) соответственно. В клинической практике наиболее широкое распространение получило деление желтух на гемолитические, паренхиматозные и обтурационные. Гемолитические и паренхиматозные желтухи — неконъюгированная, а об-

турационные — конъюгированная гипербилирубинемия. В некоторых случаях желтуха может быть смешанной по патогенезу. Так, при длительном нарушении оттока жёлчи (механическая желтуха) в результате вторичного поражения паренхимы печени может нарушаться экскреция прямого билирубина в жёлчные капилляры, и он непосредственно попадает в кровь; кроме того, снижается способность печёночных клеток синтезировать глюкурониды билирубина, вследствие этого количество непрямого билирубина также увеличивается.

Причины увеличения содержания билирубина в крови могут быть следующими.

- Увеличение интенсивности гемолиза эритроцитов.
- Поражение паренхимы печени с нарушением её билирубинвыделительной функции.
- Нарушение оттока жёлчи из жёлчных путей в кишечник.
- Нарушения активности ферментного звена, обеспечивающего биосинтез глюкуронидов билирубина.
- Нарушение печёочной секреции конъюгированного (прямого) билирубина в жёлчь.

Увеличение интенсивности гемолиза наблюдают при гемолитических анемиях. Гемолиз также может быть усилен при витамин B_{12} -дефицитных анемиях, малярии, массивных кровоизлияниях в ткани, лёгочных инфарктах, при синдроме разможнения (неконъюгированная гипербилирубинемия). В результате усиленного гемолиза происходит интенсивное образование в ретикулоэндотелиальных клетках свободного билирубина из Hb. В то же время печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества глюкуронидов билирубина, что и приводит к накоплению свободного билирубина (непрямого) в крови и тканях. Однако даже при значительном гемолизе неконъюгированная гипербилирубинемия обычно незначительна (менее 68,4 мкмоль/л) вследствие большой способности печени в отношении конъюгирования билирубина. Помимо увеличения концентрации общего билирубина при гемолитической желтухе выявляют повышенное выделение уробилиногена с мочой и калом, так как он образуется в кишечнике в большом количестве.

Наиболее частая форма неконъюгированной гипербилирубинемии — физиологическая желтуха у новорождённых. Причины этой желтухи включают ускоренный гемолиз эритроцитов и незрелость печёочной системы поглощения, конъюгации (сниженная активность уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы) и секреции билирубина. В связи с тем, что билирубин, накапливающийся в крови, находится в неконъюгированном (свободном) состоянии, когда его концентрация в крови превышает уровень насыщения альбумина (34,2–42,75 мкмоль/л), он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Это может привести к гипербилирубинемической энцефалопатии. В первые сутки после рождения концентрация билирубина нередко увеличивается до 135 мкмоль/л, у недоношенных он может достигнуть величины 262 мкмоль/л. Для лечения такой желтухи эффективно стимулирование системы конъюгации билирубина фенотербиталом.

К неконъюгированной гипербилирубинемии относится желтуха, вызванная действием ЛС, усиливающих распад (гемолиз) эритроцитов, например,

ацетилсалициловой кислоты, тетрациклина и др., а также метаболизирующихся с участием уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы.

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция гепатоцитов, нарушается экскреция прямого (конъюгированного) билирубина в желчные капилляры и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печёночных клеток синтезировать глюкурониды билирубин, вследствие чего количество непрямого билирубина также увеличивается. Повышение концентрации в крови прямого билирубина приводит к его появлению в моче вследствие фильтрации через мембрану почечных клубочков. Непрямой билирубин, несмотря на увеличение концентрации в крови, в мочу не поступает. Поражение гепатоцитов сопровождается нарушением их способности разрушать до ди- и трипирролов всосавшийся из тонкой кишки мезобилиноген (уробилиноген). Повышение содержания уробилиногена в моче может наблюдаться ещё в дожелтушный период. В разгар вирусного гепатита возможно снижение и даже исчезновение уробилиногена в моче. Это объясняется тем, что увеличивающийся застой жёлчи в печёночных клетках ведёт к уменьшению выделения билирубина и, следовательно, к уменьшению образования уробилиногена в желчевыводящих путях. В дальнейшем, когда функция печёночных клеток начинает восстанавливаться, жёлчь выделяется в большом количестве, и уробилиноген снова появляется в больших количествах, что в данной ситуации расценивают как благоприятный прогностический признак. Стеркобилиноген попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками с мочой в виде уробилина.

Основные причины паренхиматозных желтух включают острые и хронические гепатиты, цирроз печени, токсические вещества (хлороформ, четырёххлористый углерод, парацетамол), массивное распространение в печени раковой опухоли, альвеолярный эхинококк и множественные абсцессы печени.

При вирусных гепатитах степень билирубинемии в определённой степени коррелирует с тяжестью заболевания. Так, при гепатите В при лёгкой форме заболевания содержание билирубина не превышает 90 мкмоль/л (5 мг%), при среднетяжёлой находится в пределах 90–170 мкмоль/л (5–10 мг%), при тяжёлой превышает 170 мкмоль/л (выше 10 мг%). При развитии печёночной комы билирубин может повышаться до 300 мкмоль/л и более. Следует иметь в виду, что степень повышения билирубина в крови не всегда зависит от тяжести патологического процесса, а может быть обусловлена темпами развития вирусного гепатита и печёночной недостаточности.

К неконъюгированным типам гипербилирубинемии относится целый ряд редко встречающихся синдромов.

- Синдром Криглера–Найяра типа I (врождённая негемолитическая желтуха) связан с нарушением конъюгации билирубина. В основе синдрома лежит наследственный дефицит фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. При исследовании сыворотки крови выявляют высокую концентрацию общего билирубина (выше 42,75 мкмоль/л) за счёт непрямого (свободного). Болезнь обычно заканчивается летально в первые 15 мес, лишь в очень редких случаях она может проявляться в юношеском возрасте. Приём фенobarбитала неэффективен, а плазмаферез даёт лишь временный эффект. При фототерапии концентра-

цию билирубина в сыворотке крови удаётся снизить почти на 50%. Основной метод лечения — трансплантация печени, которую необходимо проводить в молодом возрасте, особенно если фототерапия невозможна. После пересадки органа обмен билирубина нормализуется, гипербилирубинемия исчезает, прогноз улучшается.

- Синдром Криглера–Найяра типа II — редкое наследственное заболевание, обусловленное менее серьёзным дефектом в системе конъюгирования билирубина. Характеризуется более доброкачественным течением по сравнению с типом I. Концентрация билирубина в сыворотке крови не превышает 42,75 мкмоль/л, весь накапливающийся билирубин относится к непрямому. Дифференцировать I и II типы синдрома Криглера–Найяра можно, оценив эффективность лечения фенobarбиталом путём определения фракций билирубина в сыворотке крови и содержания жёлчных пигментов в жёлчи. При типе II (в отличие от типа I) концентрации общего и неконъюгированного билирубина в сыворотке крови снижаются, а содержание моно- и диглюкуронидов в жёлчи увеличивается. Следует отметить, что синдром Криглера–Найяра типа II не всегда протекает доброкачественно, и в некоторых случаях концентрация общего билирубина в сыворотке крови может быть выше 450 мкмоль/л, что требует проведения фототерапии в сочетании с назначением фенobarбитала.
- Болезнь Жильбера — заболевание, обусловленное снижением поглощения билирубина гепатоцитами. У таких больных снижена активность уридиндифосфатглюкуронилтрансфераз. Болезнь Жильбера проявляется периодическим повышением в крови концентрации общего билирубина, редко превышающим 50 мкмоль/л (17–85 мкмоль/л); эти повышения часто бывают связаны с физическим и эмоциональным напряжением и различными заболеваниями. При этом отсутствуют изменения других показателей функции печени, нет клинических признаков печёночной патологии. Важное значение в диагностике этого синдрома имеют специальные диагностические тесты: проба с голоданием (повышение уровня билирубина на фоне голодания), проба с фенobarбиталом (приём фенobarбитала, индуцирующего конъюгирующие ферменты печени, вызывает снижение концентрации билирубина в крови), с никотиновой кислотой (внутривенное введение никотиновой кислоты, которая уменьшает осмотическую резистентность эритроцитов и тем самым стимулирует гемолиз, приводит к повышению концентрации билирубина). В клинической практике в последние годы лёгкую гипербилирубинемия, обусловленную синдромом Жильбера, выявляют довольно часто — у 2–5% обследованных лиц.
- К паренхиматозному типу желтух (конъюгированная гипербилирубинемия) относится синдром Дабина–Джонсона — хроническая идиопатическая желтуха. В основе этого аутосомно-рецессивного синдрома лежит нарушение печёночной секреции конъюгированного (прямого) билирубина в жёлчь (дефект АТФ-зависимой транспортной системы канальцев). Заболевание может развиваться у детей и у взрослых. В сыворотке крови длительное время повышена концентрация общего и прямого билирубина. Активность щелочной фосфатазы и содержание жёлчных кислот сохраняются в пределах нормы. При синдроме Дабина–

на–Джонсона нарушается секреция и других конъюгированных веществ (эстрогенов и индикаторных веществ). На этом основана диагностика данного синдрома с применением красителя сульфобромфталейна (бромсульфалеиновая проба). Нарушение секреции конъюгированного сульфобромфталейна приводит к тому, что он снова возвращается в плазму крови, в которой наблюдается вторичное повышение его концентрации (через 120 мин после начала пробы концентрация сульфобромфталейна в сыворотке выше, чем через 45 мин).

- Синдром Ротора — форма хронической семейной гипербилирубинемии с повышением неконъюгированной фракции билирубина. В основе синдрома лежит сочетанное нарушение механизмов глюкуронидирования и транспорта связанного билирубина через мембрану клетки. При проведении бромсульфалеиновой пробы, в отличие от синдрома Дабина–Джонсона, вторичного повышения концентрации красителя в крови не происходит.

При обтурационной желтухе (конъюгированная гипербилирубинемия) нарушается выведение жёлчи вследствие закупорки общего жёлчного протока камнем или опухолью, как осложнение гепатита, при первичном циррозе печени, при приёме ЛС, вызывающих холестаз. Нарастание давления в жёлчных капиллярах приводит к увеличению проницаемости и нарушению их целостности и попаданию билирубина в кровь. В связи с тем, что концентрация билирубина в жёлчи в 100 раз выше, чем в крови, и билирубин конъюгированный, в крови резко повышается концентрация прямого (конъюгированного) билирубина. Несколько повышается концентрация и непрямого билирубина. Механическая желтуха обычно приводит к наиболее высокой концентрации билирубина в крови (до 800–1000 мкмоль/л). В кале резко снижается содержание стеркобилиногена, полная обтурация жёлчного протока сопровождается полным отсутствием жёлчных пигментов в кале. Если концентрация конъюгированного (прямого) билирубина превышает почечный порог (13–30 мкмоль/л), то он выделяется с мочой.

В клинической практике определение концентрации билирубина в сыворотке крови применяют для решения следующих задач.

- Выявление увеличенного содержания билирубина в крови в тех случаях, когда при осмотре больного желтуха не выявляется или наличие её вызывает сомнение. Желтушная окраска кожи появляется тогда, когда содержание билирубина в крови превышает 30–35 мкмоль/л.
- Объективная оценка степени билирубинемии.
- Дифференциальная диагностика различных видов желтух.
- Оценка течения заболевания путём повторных исследований.

Содержание билирубина в крови может быть понижено при низком гемолизе, что наблюдают при постгеморрагических анемиях и алиментарной дистрофии. Уменьшение содержания билирубина диагностического значения не имеет.

Прямой билирубин в сыворотке крови

Референтные величины содержания прямого билирубина в сыворотке крови — 0–0,2 мг/дл или 0–3,4 мкмоль/л.

Исследование обычно проводят в целях дифференциальной диагностики желтух. При паренхиматозной желтухе наступает деструкция печёчных

клеток, нарушается экскреция прямого билирубина в жёлчные капилляры, и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печёночных клеток синтезировать глюкурониды билирубина; вследствие этого количество непрямого билирубина в крови также увеличивается.

При механической желтухе нарушено выделение жёлчи, что приводит к резкому увеличению содержания прямого билирубина в крови. Несколько повышается в крови и концентрация непрямого билирубина.

При гемолитической желтухе содержание прямого билирубина в крови не изменяется.

Непрямой билирубин в сыворотке

Референтные величины содержания непрямого билирубина в сыворотке крови — 0,2–0,8 мг/дл или 3,4–13,7 мкмоль/л.

Исследование непрямого билирубина играет важнейшую роль в диагностике гемолитических анемий. В норме в крови 75% общего билирубина приходится на долю непрямого (свободного) билирубина и 25% на долю прямого (связанного) билирубина.

Содержание непрямого билирубина повышается при гемолитических анемиях, пернициозной анемии, при желтухе новорождённых, синдромах Жильбера, Криглера–Найяра, Ротора. Повышение концентрации непрямого билирубина при гемолитической анемии обусловлено интенсивным образованием его вследствие гемолиза эритроцитов, и печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества глюкуронидов билирубина. При перечисленных синдромах нарушена конъюгация непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.

Патогенетическая классификация желтух

Ниже приведена патогенетическая классификация желтух, которая позволяет легко установить этиологию гипербилирубинемии.

Преимущественно непрямая гипербилирубинемия

- I. Избыточное образование билирубина.
 - А. Гемолиз (внутри- и внесосудистый).
 - Б. Неэффективный эритропоэз.
- II. Сниженный захват билирубина в печени.
 - А. Длительное голодание.
 - Б. Сепсис.
- III. Нарушение конъюгации билирубина.
 - А. Наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы
 - Синдром Жильбера (лёгкая недостаточность глюкуронилтрансферазы).
 - Синдром Криглера–Найяра II типа (умеренная недостаточность глюкуронилтрансферазы).
 - Синдром Криглера–Найяра I типа (отсутствие активности глюкуронилтрансферазы)
 - Б. Физиологическая желтуха новорождённых (преходящая недостаточность глюкуронилтрансферазы; повышенное образование непрямого билирубина).

- В. Приобретённая недостаточность глюкуронилтрансферазы.
 - Приём некоторых препаратов (например, хлорамфеникола).
 - Желтуха от материнского молока (угнетение активности глюкуронилтрансферазы прегнандиолом и жирными кислотами, содержащимися в грудном молоке).
 - Поражение паренхимы печени (гепатиты, цирроз).

Преимущественно прямая гипербилирубинемия

- I. Нарушение экскреции билирубина в жёлчь.
 - А. Наследственные нарушения.
 - Синдром Дабина–Джонсона.
 - Синдром Ротора.
 - Доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаза.
 - Холестаз беременных.
 - Б. Приобретённые нарушения.
 - Поражение паренхимы печени (например, при вирусном или лекарственном гепатите, циррозе печени).
 - Приём некоторых препаратов (пероральные контрацептивы, андрогены, хлорпромазин).
 - Алкогольное поражение печени.
 - Сепсис.
 - Послеоперационный период.
 - Парентеральное питание.
 - Билиарный цирроз печени (первичный или вторичный).
- II. Обструкция внепечёночных жёлчных протоков.
 - А. Обтурация.
 - Холедохолитиаз.
 - Пороки развития жёлчных путей (стриктуры, атрезия, кисты жёлчных протоков).
 - Гельминтозы (клонорхоз и другие печёночные трематодозы, аскаридоз).
 - Злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак фатерова соска).
 - Гемобилия (травма, опухоли).
 - Первичный склерозирующий холангит.
 - Б. Сдавление.
 - Злокачественные новообразования (рак поджелудочной железы, лимфомы, лимфогранулематоз, метастазы в лимфатические узлы ворот печени).
 - Воспаление (панкреатит).

Исследование ферментов и изоферментов

Ферменты — специфические белки, выполняющие в организме роль биологических катализаторов. Ферменты содержатся во всех клетках организма, где их концентрация значительно выше, чем в плазме крови. Наиболее часто в качестве объекта для исследования используют сыворотку

крови, ферментный состав которой относительно постоянен. Нормальная активность ферментов в сыворотке крови отражает соотношение между биосинтезом и высвобождением ферментов (при обычном обновлении клеток), а также их клиренсом из кровотока. Повышение скорости обновления ферментов, повреждения клеток обычно приводят к повышению активности ферментов в сыворотке крови. В сыворотке крови выделяют три группы ферментов: клеточные, секреторные и экскреторные.

Клеточные ферменты в зависимости от локализации в тканях делят на две группы:

- неспецифические ферменты, которые катализируют общие для всех тканей реакции обмена и находятся в большинстве органов и тканей;
- органоспецифические или индикаторные ферменты, специфичные только для определённого типа тканей.

В сыворотке крови активность клеточных ферментов низка или вообще отсутствует. При патологических процессах активность ферментов этой группы в сыворотке крови зависит от скорости высвобождения из клеток, которая в свою очередь определяется скоростью и степенью их повреждения.

Секреторные ферменты (церулоплазмин, псевдохолинэстераза, липопротеиновая липаза) поступают непосредственно в плазму крови и выполняют в ней специфические функции. Эти ферменты синтезируются в печени и постоянно высвобождаются в плазму. Их активность в сыворотке крови выше, чем в клетках или тканях. В клинической практике они представляют интерес, когда их активность в сыворотке крови становится ниже нормы за счёт нарушения функции печени.

Экскреторные ферменты образуются органами пищеварительной системы (поджелудочной железой, слизистой оболочкой кишечника, печенью, эндотелием жёлчных путей). К ним относятся α -амилаза, липаза, щелочная фосфатаза и др. В норме их активность в сыворотке крови низка и постоянна. Однако при патологии, когда блокирован любой из обычных путей экскреции, активность этих ферментов в сыворотке крови значительно увеличивается.

Измеряемая активность ферментов может быть обусловлена наличием весьма близких по свойствам, но несколько отличающихся друг от друга молекулярных форм ферментов. Эти различные формы получили название изоферментов. Исследование изоферментов в клинической практике представляет интерес, когда отдельные изоферменты образуются в разных тканях (например, в сердце и печени преобладают различные изоферменты ЛДГ).

Для количественной оценки активности ферментов Комиссия по ферментам Международного биохимического союза рекомендовала стандартную международную единицу (МЕ). За единицу активности любого фермента принимают то его количество, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 мкмоль субстрата в 1 минуту (мкмоль/мин).

Об активности фермента судят по скорости катализируемой реакции при определённых температуре и pH среды, концентрации субстрата. Поэтому при определении активности ферментов необходимо строго соблюдать одни и те же условия.

Ферментативная реакция чувствительна к изменениям температур. Обычно её принято проводить при температуре, лежащей в пределах

25–40 °С, однако при разной температуре оптимальные значения рН, концентрации буфера, субстрата и других параметров различны. Максимальную активность большинства ферментов в организме человека наблюдают при температуре приблизительно 37 °С. Поэтому в целях международной стандартизации измерения активности ферментов проводят при данной температуре. Ниже нормальные величины активности ферментов приведены для температуры 37 °С.

Исследование ферментов применяют в клинической практике для решения различных задач: установления диагноза, проведения дифференциальной диагностики, оценки динамики течения болезни, определения эффективности терапии, степени выздоровления и прогноза заболевания. Известно три типа изменений ферментов при патологии: гиперферментемия — повышение активности ферментов по сравнению с нормой, гипоферментемия — её снижение, дисферментемия — появление в крови ферментов, в норме не обнаруживаемых.

Аспартат аминотрансфераза в сыворотке крови

Референтные величины активности АСТ в сыворотке крови — 10–30 МЕ/л.

АСТ катализирует перенос аминокетогруппы с аспарагиновой кислоты (аминокислота) на α -кетоглутаровую кислоту (кетокислота). АСТ широко распространена в тканях человека (сердце, печень, скелетная мускулатура, почки, поджелудочная железа, легкие и др.). Существуют митохондриальный и цитоплазматический изоферменты АСТ. В норме сыворотка крови содержит только цитоплазматический (цитозольный) изофермент АСТ.

Повышение активности АСТ в крови наблюдают при целом ряде заболеваний, особенно при поражении органов и тканей, богатых данным ферментом. Наиболее резкие изменения в активности АСТ возникают при поражении сердечной мышцы. Активность фермента у 93–98% больных ИМ повышена.

В клинической практике нашло широкое применение одновременное определение в крови активности АСТ и АЛТ; оно несёт гораздо больше клинической информации о локализации и глубине поражения, активности патологического процесса; позволяет прогнозировать исход болезни.

При ИМ АСТ повышается в сыворотке через 6–8 ч, максимальной активности она достигает через 24–36 ч и снижается до нормального уровня к 5–6-му дню. Расширение зоны ИМ приводит к появлению второго цикла повышения активности. Степень повышения активности АСТ отражает массу миокарда, вовлечённого в патологический процесс. Иногда активность АСТ повышается ещё до появления электрокардиографических признаков ИМ, а отсутствие снижения её уровня после 3–4-го дня заболевания прогностически неблагоприятно. При ИМ активность АСТ в крови может увеличиваться в 2–20 раз.

При стенокардии активность АСТ, как правило, остаётся в пределах нормы. Однако ряд авторов указывает на повышение АСТ при тяжёлой форме коронарной недостаточности в первые 24 ч после приступа и нормализацию на 2-й, реже 3-й день после приступа, а также при длительных приступах пароксизмальной тахикардии.

АСТ повышается также при остром гепатите и других тяжёлых поражениях гепатоцитов. Умеренное увеличение наблюдают при механической желтухе, у больных с метастазами в печень и циррозом. Коэффициент де

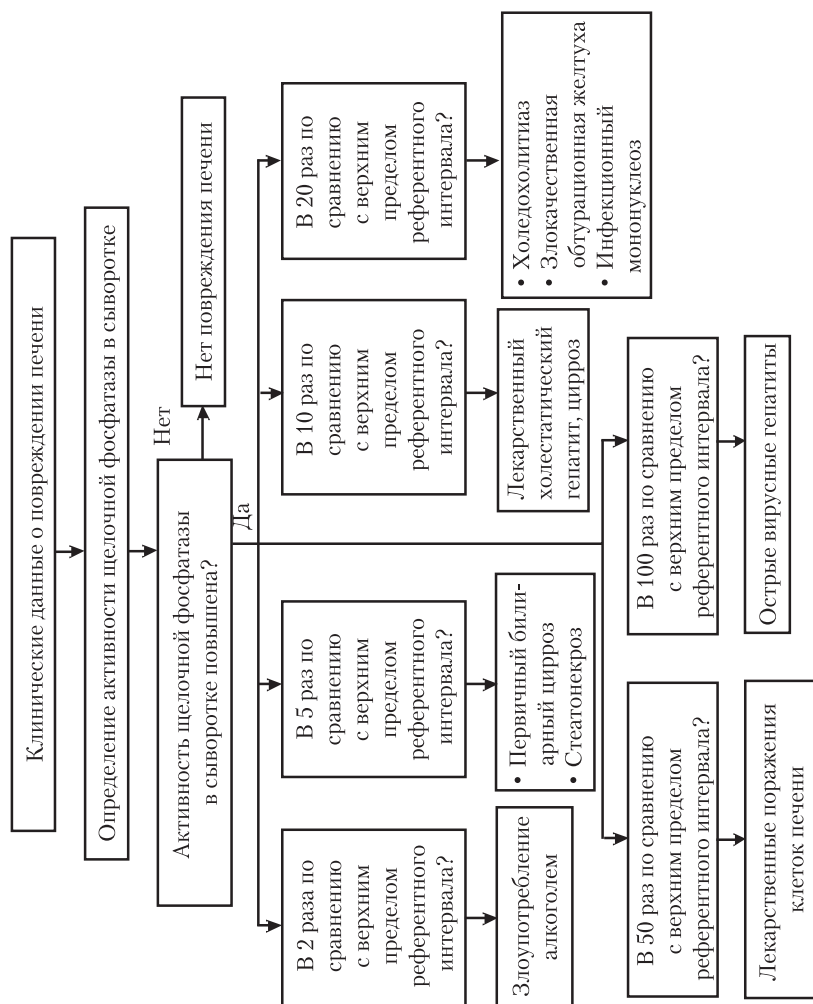


Рис. 4-4. Алгоритм принятия клинических решений при установлении этиологии поражения печени по значениям активности АСТ

Ритиса, то есть отношение АСТ/АЛТ, в норме равно 1,33, при заболеваниях печени ниже этой величины, а при заболеваниях сердца — выше.

Значения уровня активности АСТ (пороги для принятия клинических решений) при установлении клинического диагноза поражения печени представлены на рис. 4–4. Ряд показателей представляет собой множители, на которые умножают значение верхнего референтного предела для АСТ.

Аланин аминотрансфераза в сыворотке крови

Референтные величины активности АЛТ в сыворотке крови — 7–40 МЕ/л.

АЛТ катализирует перенос аминогруппы с аланина (аминокислота) на α -кетоглутаровую кислоту (кетокислота). АЛТ содержится в скелетной мускулатуре, печени, сердце. В сердечной мышце её значительно меньше, чем АСТ. В меньших количествах АЛТ обнаружена также в поджелудочной железе, селезёнке, лёгких. Самых больших концентраций АЛТ достигает в печени.

Повышение активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в 1,5–5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривают как умеренную гиперферментемию, в 6–10 раз — как гиперферментемию средней степени, более чем в 10 раз — как высокую. Степень подъёма активности аминотрансфераз свидетельствует о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушений собственно функции органа.

При ИМ повышение активности АЛТ в сыворотке крови выявляют в 50–70% случаев, чаще при обширных некрозах сердечной мышцы. Наибольшее увеличение активности АЛТ выявляют в острой фазе — в среднем 130–150% нормы, что заметно уступает таковому АСТ — в среднем 450–500% нормы.

При заболеваниях печени в первую очередь и наиболее значительно по сравнению с АСТ изменяется активность АЛТ. При остром гепатите, независимо от его этиологии, активность аминотрансфераз повышается у всех больных. Особенно изменяется активность АЛТ, содержащейся в цитоплазме, вследствие её быстрого выхода из клетки и поступления в кровяное русло, поэтому определение активности АЛТ — более чувствительный тест для ранней диагностики острого гепатита, чем АСТ. Период полураспада АЛТ приблизительно 50 ч. АСТ расположена преимущественно в митохондриях, период её полураспада — 20 ч, поэтому её активность повышается при более тяжёлых повреждениях гепатоцита. Активность АЛТ и АСТ повышается за 10–15 дней до появления желтухи при гепатите А, и за много недель при гепатите В (активность указанных ферментов повышается одновременно, но АЛТ — в значительно большей степени). При типичном течении вирусного гепатита активность АЛТ достигает максимума на 2–3-й неделе заболевания. При благоприятном его течении активность АЛТ нормализуется через 30–40 сут, АСТ — через 25–35 сут. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о новом некрозе или рецидиве болезни. Удлинение периода повышенной активности аминотрансфераз часто является неблагоприятным признаком, так как может свидетельствовать о переходе острого процесса в хронический.

В острый период вирусного гепатита при всех формах, кроме тяжёлой, коэффициент де Ритиса колеблется от 0,55 до 0,65, при тяжёлом течении этот коэффициент составляет в среднем 0,83, что отражает более значитель-

ное повышение активности АСТ. В дифференциально-диагностическом отношении имеет некоторое значение то, что при алкогольных поражениях печени, в противоположность вирусным, характерно преимущественное повышение активности АСТ (коэффициента де Ритиса — более 2).

Для хронических гепатитов характерна умеренная и средняя гиперферментемия.

При латентных формах цирроза печени повышения активности ферментов, как правило, не наблюдают. При активных формах стойкий, хотя и незначительный подъём активности аминотрансфераз выявляют в 74–77% случаев.

Заслуживает внимания билирубин-аминотрансферазная диссоциация, то есть случаи выраженной гипербилирубинемии (преимущественно за счёт прямого билирубина) и низкой активности аминотрансфераз. Данную диссоциацию наблюдают при подпечёночной желтухе со стабильной жёлчной гипертензией, острой печёночной недостаточности. Активность АСТ и АЛТ, а также щелочной фосфатазы повышается при разрешении хронической сердечной недостаточности (пик обычно на 3–4 сут).

Повышение активности АЛТ и АСТ может быть выявлено и у практически здоровых носителей поверхностного антигена гепатита В, что указывает на наличие внешне бессимптомных активных процессов в печени.

Общая лактат дегидрогеназа в сыворотке крови

Референтные величины активности общей ЛДГ в сыворотке крови — 208–378 МЕ/л.

ЛДГ — гликолитический цинксодержащий фермент, обратимо катализирующий окисление L-лактата в пировиноградную кислоту, широко распространён в организме человека. Наибольшая активность ЛДГ обнаружена в почках, сердечной мышце, скелетной мускулатуре и печени. ЛДГ содержится не только в сыворотке, но и в значительном количестве в эритроцитах, поэтому сыворотка для исследования должна быть без следов гемолиза. Большинство органов и тканей человека содержит пять изоферментов ЛДГ. Характер изоферментного спектра ЛДГ и тип обмена веществ в ткани коррелируют между собой. В тканях с преимущественно аэробным обменом веществ (сердце, мозг, почки) преобладают изоферменты ЛДГ₁ и ЛДГ₂. В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетная мускулатура) преобладают изоферменты ЛДГ₄ и ЛДГ₅. В сыворотке крови здорового человека постоянно обнаруживают все пять изоферментов ЛДГ. Прослеживается закономерность в отношении активности изоферментов ЛДГ: активность ЛДГ₂ > ЛДГ₁ > ЛДГ₃ > ЛДГ₄ > ЛДГ₅. Повреждение того или иного органа изменяет изоферментный спектр сыворотки крови, причём эти изменения обусловлены спецификой изоферментного состава повреждённого органа.

Повышенную активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдают у беременных, новорождённых, у лиц после интенсивных физических нагрузок.

Повышение активности ЛДГ при ИМ отмечают спустя 8–10 ч после его начала. Спустя 48–72 ч достигается максимум активности (повышение обычно в 2–4 раза), она остаётся увеличенной в течение 10 сут. Эти сроки могут варьировать в зависимости от величины участка повреждённой мыш-

цы сердца. Увеличение активности общей ЛДГ у больных ИМ происходит за счёт резкого повышения ЛДГ₁ и частично ЛДГ₂. У больных стенокардией повышения активности ЛДГ не наблюдают, что позволяет применять определение ЛДГ в пределах 2–3 сут после ангинозного приступа как высоконадёжный критерий отсутствия поражения сердечной мышцы.

Умеренное увеличение активности общей ЛДГ наблюдают у большинства больных с острой коронарной недостаточностью (без ИМ), миокардитом, с хронической сердечной недостаточностью, с застойными явлениями в печени. У больных с сердечными аритмиями активность ЛДГ обычно в норме, но при применении электроимпульсной терапии иногда происходит её увеличение.

Источником увеличения активности ЛДГ может быть лёгочная ткань при эмболии и инфаркте лёгких. Сочетание нормальной активности АСТ, повышенной активности ЛДГ и увеличения концентрации билирубина может служить в качестве диагностической триады лёгочной эмболии и для дифференциации её от ИМ. При пневмониях активность фермента иногда может не повышаться.

При миопатиях (мышечные дистрофии, травматические повреждения мышц, воспалительные процессы, расстройства, связанные с эндокринными и метаболическими заболеваниями) наблюдают увеличение активности ЛДГ; при нейрогенных заболеваниях мышц активность ЛДГ не повышается.

При остром вирусном гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови увеличивается в первые дни желтушного периода; при лёгкой и среднетяжёлой формах заболевания довольно быстро возвращается к нормальному уровню. Тяжёлые формы вирусного гепатита, и особенно развитие печёночной недостаточности, сопровождаются выраженным и более длительным повышением ЛДГ.

При механической желтухе на первых стадиях закупорки жёлчных протоков активность ЛДГ в норме, на более поздних стадиях наблюдают подъём активности ЛДГ вследствие вторичных повреждений печени.

При карциномах печени или метастазах рака в печень может иметь место подъём активности ЛДГ.

В стадии ремиссии при хроническом гепатите и циррозе печени активность ЛДГ в крови остаётся в пределах нормы или слегка повышена. При обострении процесса отмечают повышение активности фермента.

Повышение активности ЛДГ характерно для мегалобластической и гемолитической анемий, поэтому её определение используют для дифференциальной диагностики болезни Жильбера (ЛДГ в норме) и хронической гемолитической анемии (ЛДГ повышена).

Активность ЛДГ повышается при острых и обострении хронических заболеваний почек; при хронических почечных заболеваниях, ассоциированных с уремией, она может быть нормальной, но часто возрастает после гемодиализа, что обусловлено удалением ингибиторов фермента во время этой процедуры.

Щелочная фосфатаза в сыворотке крови

Щелочная фосфатаза широко распространена в тканях человека, особенно в слизистой оболочке кишечника, остеобластах, стенках жёлчных протоков печени, плаценте и лактирующей молочной железе. Она катали-

зирует отщепление фосфорной кислоты от её органических соединений; её название связано с тем, что оптимальная pH данного фермента составляет 8,6–10,1. Фермент расположен на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора. Референтные величины активности щелочной фосфатазы представлены в табл. 4-28. Для диагностических целей чаще всего проводят определение активности костной и печёночной форм щелочной фосфатазы.

Таблица 4-28. Референтные величины активности щелочной фосфатазы в сыворотке (реакция с фенолфосфатом)

Возраст	Общая, МЕ/л	Костная, %
Новорождённые	35–106	
1 месяц	71–213	85
3 года	71–142	85
10 лет	106–213	85
Взрослые до 31 года	39–92	60
Взрослые старше 31 года	39–117	40

Костную щелочную фосфатазу продуцируют остеобласты — крупные одноклеточные клетки, лежащими на поверхности костного матрикса в местах интенсивного формирования кости. Видимо, благодаря внеклеточному расположению фермента в процессе кальцификации можно проследить прямую связь между заболеванием кости и активностью фермента в сыворотке крови. У детей щелочная фосфатаза повышена до периода полового созревания. Увеличение активности щелочной фосфатазы сопровождается рахит любой этиологии, болезнь Педжета, костные изменения, связанные с гиперпаратиреозом. Быстро увеличивается активность фермента при остеогенной саркоме, метастазах рака в кости, миеломной болезни, лимфогранулематозе с поражением костей.

Активность печёночной формы фосфатазы наиболее часто повышается вследствие повреждения или деструкции гепатоцитов (печёночноклеточный механизм) или нарушения транспорта жёлчи (холестатический механизм). Печёночноклеточный механизм повышения активности щелочной фосфатазы играет ведущую роль при вирусных и аутоиммунных гепатитах, токсических и лекарственных повреждениях печени. Отток жёлчи нарушается вследствие внепечёночной обструкции жёлчных протоков (например, камнем или при развитии послеоперационной стриктуры), сужения внутрипечёночных протоков (например, при первичном склерозирующем холангите), повреждения жёлчных протоков (например, при первичном билиарном циррозе печени) или нарушения транспорта жёлчи на уровне мелких жёлчных протоков (при применении ряда ЛС, например хлорпромазина). В ряде случаев активность щелочной фосфатазы повышается вследствие одновременного действия обоих механизмов повреждения. Повышение активности щелочной фосфатазы при повреждении печени происходит вследствие высвобождения её из гепатоцитов. Активность щелочной фосфатазы при вирусном гепатите, в противоположность аминотрансферазам, остаётся нормальной или повышается незначительно. Увеличение активности щелочной фосфатазы выявляют и у желтушных больных с циррозом

печени (в трети случаев). Приблизительно у половины больных инфекционным мононуклеозом на первой неделе заболевания также отмечают повышение активности щелочной фосфатазы. Значительное увеличение активности щелочной фосфатазы наблюдают при холестазе. Внепечёночная закупорка жёлчных протоков сопровождается резким увеличением активности фермента. Повышение активности щелочной фосфатазы наблюдают у 90% больных первичным раком печени и при метастазах в печень. Резко возрастает её активность при отравлениях алкоголем на фоне алкоголизма. Она может повышаться при приёме ЛС, обладающих гепатотоксическим эффектом (тетрациклин, парацетамол, меркаптопурин, салицилаты и др.). Холестатическая желтуха и, соответственно, повышение активности щелочной фосфатазы возможны у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестерон. По данным разных авторов, лишь приблизительно у 65% госпитализированных больных высокая активность щелочной фосфатазы обусловлена заболеваниями печени.

Очень высокую активность фермента наблюдают у женщин с преэклампсией, что связано с повреждениями плаценты. Пониженная активность щелочной фосфатазы у беременных может свидетельствовать о недостаточности развития плаценты.

Помимо названных причин, повышение активности щелочной фосфатазы выявляется при следующих заболеваниях и состояниях: повышенном метаболизме в костной ткани (при заживлении переломов), первичном и вторичном гиперпаратиреозе, остеомалации, почечном рахите, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) у детей, сепсисе, язвенном колите, регионарном илеите, кишечных бактериальных инфекциях, тиреотоксикозе. Это обусловлено тем, что щелочная фосфатаза вырабатывается не только в печени, но и в других органах — костях, кишечнике.

Значения активности щелочной фосфатазы (пороги для принятия клинических решений) при установлении клинического диагноза поражения печени представлены на рис. 4-5 [Меньшиков В.В., 2002]. Ряд значений представляет собой множители, на которые умножают значение верхнего референтного предела для щелочной фосфатазы.

Снижение активности фермента отмечают при гипотиреозе, цинге, выраженной анемии, квашиоркоре, гипофосфатемии.

γ-Глутамил транспептидаза в сыворотке крови

Референтные величины активности γ-глутамил транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови: у мужчин — 10,4–33,8 МЕ/л; у женщин — 8,8–22 МЕ/л.

ГГТП — мембранный фермент, состоящий из гидрофильного и гидрофобного фрагментов, молекулярная масса которого колеблется от 90 000 до 120 000. В значительных концентрациях ГГТП обнаружена в печени, поджелудочной железе, почках и предстательной железе (поэтому у мужчин активность ГГТП в сыворотке крови приблизительно на 50% выше, чем у женщин). В других клетках тканей ГГТП содержится в небольших количествах (исключая кардиомиоциты и миоциты). Небольшая часть фермента находится в цитозоле, а большая часть связана с мембранами микросом и цитоплазматической мембраной клеток. В основном активность ГГТП высока на мембранах клеток, обладающих высокой секреторной или поглотительной способностью, таких как эпителиальные клетки желчевыво-

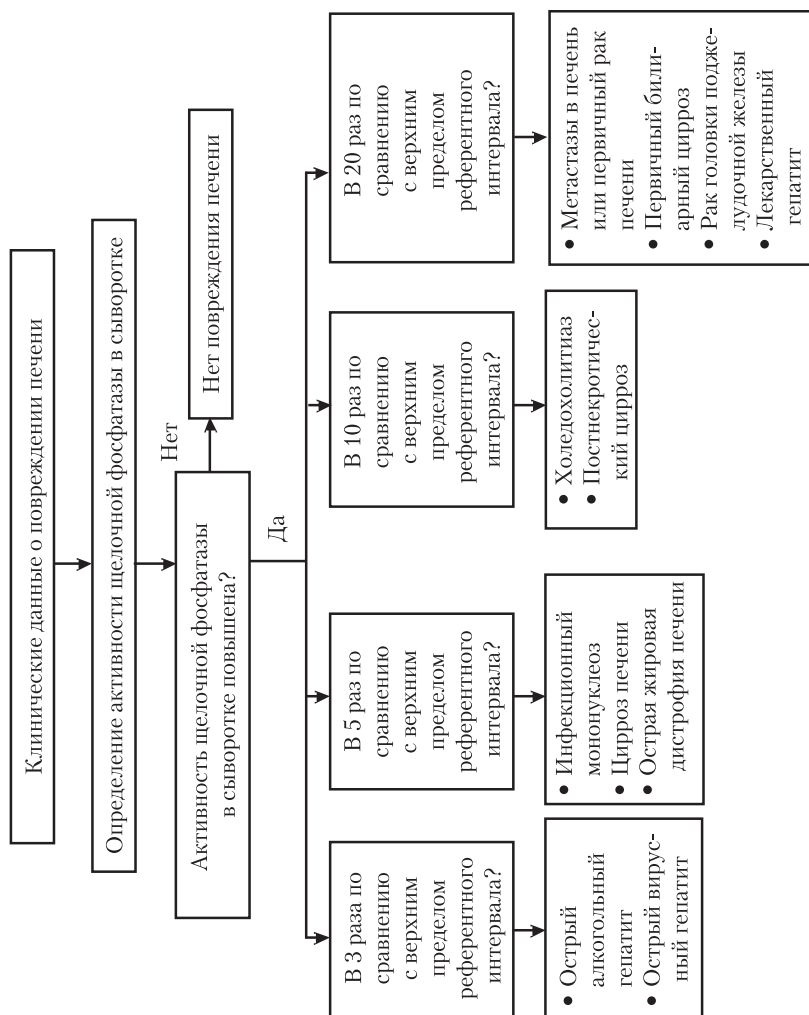


Рис. 4-5. Алгоритм для принятия клинических решений при установлении этиологии поражения печени по значениям активности щелочной фосфатазы

дящих путей, клетки проксимальных канальцев почки, ацинарная ткань поджелудочной железы и её протоки, щётчатая каёмка клеток кишечника. ГГТП легко образует комплексы с ЛПВП и ЛПНП, при этом ЛПВП связываются с ГГТП преимущественно в интактной печени, а ЛПНП — при печёночных желтухах. Время полужизни в сыворотке крови ГГТП, связанной с ЛПВП, — 20 ч, а растворимой формы ГГТП — 9 ч.

Повышение активности ГГТП в сыворотке крови может быть обусловлено следующими причинами.

- Усилением синтеза в результате активации ферментов, обеспечивающих этот процесс, алкоголем и ЛС.
- Повреждением клеточных мембран под действием токсических агентов, при ишемии и инфекционном поражении печени.
- Освобождением фермента от связи с клеточными мембранами в результате detergentного действия поверхностно-активных жёлчных кислот при всех видах холестаза.

Изменение активности ГГТП в сыворотке крови имеет большое диагностическое значение при заболеваниях печени и гепатобилиарного тракта. Этот фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глутамат дегидрогеназа (ГлДГ) и т.д. Нормальная активность этого фермента при костных заболеваниях позволяет установить источник повышения активности щелочной фосфатазы.

Особенно чувствительна ГГТП к влиянию на печень длительного потребления алкоголя. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность ГГТП в сыворотке крови коррелирует с количеством принимаемого алкоголя. Тест особенно ценен для контроля лечения алкоголизма. Прекращение приёма алкоголя снижает активность фермента приблизительно на 50% в течение 10 дней.

Определение активности ГГТП используют для установления гепатотоксичности; она повышается в 90% случаев заболеваний печени. В большинстве случаев у таких больных в крови одновременно повышается активность и трансаминаз. Изолированное повышение активности ГГТП наблюдают у 6–20% больных с патологией гепатобилиарной системы. Повышение активности ГГТП более чем в 3 раза вызывают антиконвульсанты, жировая дистрофия печени и сердечная недостаточность.

При острых гепатитах активность ГГТП повышается раньше, чем активность АСТ и АЛТ. На высоте заболевания активность ГГТП ниже (повышена в 2–5 раз), чем активность аминотрансфераз, и нормализуется значительно медленнее. Это позволяет использовать ГГТП для контроля за выздоровлением больного.

Наиболее высокую активность ГГТП (в 5–30 раз выше референтного интервала) наблюдают при внутри- и внепечёночном холестазе. Несколько меньшие значения активности фермента регистрируют при первичных опухолях печени. При злокачественных опухолях другой локализации постепенное увеличение активности ГГТП указывает на наличие метастазов в печень. Активность ГГТП может быть использована в качестве маркера рака поджелудочной и предстательной железы, так как отражает ремиссии и рецидивы.

Необходимо еще раз заметить, что ГГТП многозначна в диагностическом отношении. По крайней мере 5 процессов повышают её активность: цитолиз, холестаз, интоксикация алкоголем, опухолевый рост в печени,

лекарственная интоксикация. Этиологическое многообразие механизмов повышения ГГТП требует очень осторожной и тщательной оценки причин гиперферментемии. Обнаружение высокой активности ГГТП заставляет искать причину этого повышения. Как «отсеивающий» тест и метод контроля за течением известного патологического процесса, исследование ГГТП буквально незаменимо по клиническому значению.

Значительного увеличения активности ГГТП при ИМ не обнаружено, но она повышается при заболеваниях поджелудочной железы и, в частности, при сахарном диабете. Повышение активности ГГТП отмечают и при инфекционном мононуклеозе.

Глутамат дегидрогеназа в сыворотке крови

Референтные величины активности ГлДГ в сыворотке крови — менее 4 МЕ/л.

ГлДГ катализирует превращение глутаминовой кислоты в α -кетоглутаровую и аммиак; фермент сосредоточен в митохондриях клеток, преимущественно в гепатоцитах. Он также обнаружен в незначительном количестве в нервной ткани, скелетных мышцах, миокарде и молочной железе. ГлДГ — один из органоспецифических ферментов, определяется в сыворотке крови при заболеваниях печени. Поскольку фермент является митохондриальным, то степень повышения его активности отражает глубину цитолиза при заболеваниях печени, по её уровню можно судить о тяжести патологического процесса.

При вирусном гепатите активность ГлДГ повышается в крови в первые сутки желтушного периода. Степень её повышения зависит от тяжести вирусного гепатита, особенно высокие показатели отмечают при развитии печёночной недостаточности.

Высокую активность ГлДГ отмечают у больных первичным и метастатическим раком печени. При обострении хронического персистирующего гепатита повышение активности ГлДГ либо отсутствует, либо бывает незначительным. При выраженном обострении цирроза печени подъём активности ГлДГ бывает значительным, причём высокая активность фермента рассматривается как неблагоприятный признак.

Резкий подъём активности ГлДГ наблюдают при острой закупорке общего жёлчного протока. Алкогольная интоксикация также сопровождается значительным увеличением активности ГлДГ в крови.

Причины повышения активности ГлДГ и ГГТП во многом сходны, но есть и различия: высокую активность ГлДГ наблюдают при острых поражениях печени, а ГГТП — при длительных патологических процессах в ней.

Холинэстераза в сыворотке крови

Референтные величины активности холинэстеразы в сыворотке крови — 5300–12900 МЕ/л.

В тканях человека присутствуют два различных фермента этого типа: ацетилхолинэстераза («истинная» холинэстераза), локализуемая преимущественно в нервной ткани, скелетных мышцах и, в низкой концентрации, в эритроцитах; и сывороточная, или псевдохолинэстераза, которая широко распространена, присутствует в печени, поджелудочной железе, секретируется печенью в кровь. Сывороточная холинэстераза — фермент, катализирующий реакцию гидролиза ацетилхолина.

Определение активности холинэстеразы в сыворотке представляет наибольший клинический интерес для диагностики отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами и инсектицидами, а также как показатель состояния белково-синтетической функции печени и для обнаружения атипичных вариантов фермента (дибукаин-резистентная форма).

Отравления фосфорорганическими веществами и инсектицидами сопровождаются выраженным снижением активности холинэстеразы. Она резко снижается при тяжёлых хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе. Значительное снижение активности холинэстеразы наблюдают и при распространённых blastomatozных поражениях печени. В начальных стадиях обтурационной желтухи снижение активности холинэстеразы выявляют очень редко.

Резкое снижение активности холинэстеразы — типичное проявление нарушения белково-синтетической функции печени у больных вирусным гепатитом при развитии острой печёночной недостаточности, при этом степень её снижения обратно пропорциональна тяжести заболевания. Наиболее низкие показатели отмечают у больных за несколько дней до развития печёночной комы. Тем не менее длительный период полураспада сывороточной холинэстеразы (7–10 дней) снижает её возможности в диагностике острой печёночной недостаточности.

При ИМ резкое снижение активности холинэстеразы отмечают к концу первых суток заболевания, что обусловлено шоком, приводящим к тяжёлому повреждению печени.

В последнее время исследование этого фермента широко используют для контроля за применением релаксантов в хирургической практике. Кураре-подобные вещества (суксаметония йодид и др.), применяемые в хирургии для расслабления мышц, обычно быстро разрушаются, преимущественно холинэстеразой сыворотки крови. Тяжёлые последствия применения этих средств (длительное апноэ, холинергический шок) возможны как при приобретённой недостаточности холинэстеразы (чаще при хронических заболеваниях печени), так и при врождённом её дефекте.

При нефротическом синдроме наблюдают повышение активности холинэстеразы, что связано с увеличением синтеза альбуминов печенью из-за быстрой потери мелкодисперсной фракции белков с мочой. Повышение активности холинэстеразы также иногда наблюдают при ожирении и экссудативной энтеропатии.

Небольшое повышение активности холинэстеразы иногда возможно при артериальной гипертензии, сахарном диабете, столбняке, хоре, маниакально-депрессивном психозе, депрессивных неврозах, тревоге.

α-Амилаза в сыворотке крови и моче

Референтные величины активности α-амилазы: в сыворотке крови — 25–220 МЕ/л; в моче — 10–490 МЕ/л.

α-Амилаза относится к группе гидролаз, катализирующих гидролиз полисахаридов, включая крахмал и гликоген, до простых моно- и дисахаридов. Наиболее богаты амилазой поджелудочная и слюнные железы. Амилаза секретируется в кровь главным образом из этих органов. Плазма крови человека содержит α-амилазы двух типов: панкреатическую (Р-тип), выра-

батываемую поджелудочной железой, и слюнную (S-тип), продуцируемую слюнными железами.

В физиологических условиях активность данного фермента в сыворотке крови на 40% представлена панкреатической амилазой, на 60% — слюнной амилазой.

Определение активности α -амилазы имеет важное значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Повышение активности α -амилазы в сыворотке крови в 2 раза и более следует расценивать как симптом поражения поджелудочной железы. Небольшая гиперاميлаземия даёт основание заподозрить патологию поджелудочной железы, но иногда возможна при заболеваниях других органов.

С мочой выделяется в основном Р-тип α -амилазы, что считают одной из причин большей информативности амилазы мочи, чем сыворотки крови в плане оценки функционального состояния поджелудочной железы. Полагают, что 65% активности фермента в моче обусловлено панкреатической амилазой. Этим объясняется то обстоятельство, что при остром панкреатите именно она увеличивается в сыворотке крови (до 89%) и особенно в моче (до 92%), без изменений показателей амилазы слюнных желёз.

При остром панкреатите активность амилазы крови и мочи увеличивается в 10–30 раз. Гиперамилаземия наступает в начале заболевания (уже через 4–6 ч), достигает максимума через 12–24 ч, затем быстро снижается и приходит к норме на 2–6-й день. Уровень повышения активности сывороточной амилазы не коррелирует с тяжестью панкреатита [Бэнкс П.А., 1982].

Активность амилазы в моче начинает повышаться через 6–10 ч после острого приступа панкреатита и возвращается к норме через 3 сут. В некоторых случаях активность амилазы в моче имеет две волны повышения в течение 3 сут. Диагностическая чувствительность определения амилазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 95%, специфичность — 88% [Wallach J.M.D. et al., 1996].

Острые панкреатиты могут протекать без повышения активности амилазы (в частности, при панкреонекрозе). В первые сутки от начала заболевания нормальный уровень активности амилазы мочи выявляют у 25% больных абортивным панкреатитом, у 20% — жировым, у 10% — геморрагическим. Более точную информацию получают при исследовании активности амилазы в суточном объёме мочи. Важное, а в ряде случаев и решающее значение для распознавания рецидивирующей формы острого панкреатита имеет повторное повышение активности амилазы крови и мочи во время повторяющихся рецидивов болевого синдрома. При различных формах острого панкреатита динамика повышения α -амилазы в крови и моче носит различный характер. Так, для отёчного панкреатита характерна кратковременная амилаземия на 1–3-и сутки заболевания; для жирового панкреонекроза — высокая и длительная амилаземия, а для геморрагического панкреонекроза — кратковременная гиперاميлаземия на 3-и сутки заболевания. Патогенетически гиперاميлаземия развивается в результате блокады отёчной интерстициальной тканью выводных протоков поджелудочной железы и наиболее характерна для жирового панкреонекроза. При геморрагическом панкреонекрозе отмечают резкое повышение активности α -амилазы в крови с последующим быстрым её снижением, что отражает прогрессирование некроза.

Гиперамилаземия и гиперамилазурия — важные, но не специфические для острого панкреатита признаки; кроме того, повышение их активности может быть кратковременным. Для повышения информативности полученных результатов исследования полезно определение активности амилазы крови и мочи сочетать с параллельным определением концентрации креатинина в моче и сыворотке крови. На основании этих данных рассчитывают индекс амилазо-креатининового клиренса по следующей формуле [Богер М.М., 1984]: $[(AM \times KpC)/(KpM \times AC)] \times 100$, где AM — амилаза мочи; AC — амилаза сыворотки крови; KpM — креатинин в моче; KpC — креатинин в сыворотке крови. В норме амилазо-креатининовый индекс не более 3, его повышение считают признаком панкреатита, так как при панкреатите повышается уровень истинно панкреатической амилазы, и её клиренс осуществляется на 80% быстрее клиренса амилазы слюны. Тем не менее установлено, что при остром панкреатите значительно увеличивается клиренс и P-, и S-амилазы, что объясняют следующим образом. У здоровых людей амилаза сыворотки вначале фильтруется в почечных клубочках, а затем реабсорбируется канальцевым эпителием. При остром панкреатите механизм канальцевой реабсорбции подавляется вследствие избыточной экскреции P- и S-амилазы. Поскольку амилазная активность сыворотки при остром панкреатите обусловлена, в основном, P-амилазой, то при повышении клиренса общей амилазы повышается клиренс P-амилазы. При остром панкреатите активность амилазы сыворотки и показатель амилазо-креатининового клиренса обычно повышены за счёт подавления почечного механизма канальцевой реабсорбции амилазы. При заболеваниях, протекающих под маской панкреатита, активность амилазы сыворотки может увеличиваться, но показатель амилазо-креатининового клиренса остаётся нормальным, так как отсутствует канальцевый дефект. Очень важно для этого исследования проводить забор крови и мочи в одно и то же время.

При хроническом панкреатите активность амилазы в крови и моче повышается (у 10–88% и 21–70% больных соответственно) в период обострения процесса и при возникновении препятствий к оттоку панкреатического сока (воспаление, отёк головки поджелудочной железы и сдавление протоков, рубцовый стеноз сосочка двенадцатиперстной кишки и др.). При склеротической форме панкреатита гиперамилаземия определяется также степенью нарушения проходимости протоков и функциональной способностью оставшейся части железы. Для повышения чувствительности исследования активности амилазы крови и мочи при хроническом панкреатите А.И. Хазанов (1997) рекомендует проводить их анализ в первые сутки пребывания в стационаре, затем не менее двух раз после инструментальных исследований (фиброгастродуоденоскопия, рентгенологическое исследование желудка и кишечника и др.), а также в момент усиления болей в животе. При этом чувствительность теста повышается от 40 до 75–85%.

При хронических панкреатитах с фиброзными изменениями поджелудочной железы обострения, нередко выраженные и распространённые, сопровождаются сравнительно небольшим подъёмом активности амилазы.

Вследствие нарушения функциональной способности поджелудочной железы гиперамилаземия нередко может отсутствовать при остром гнойном панкреатите (при обширных «тотальных» некрозах поджелудочной железы).

При раке поджелудочной железы активность амилазы в крови и моче может повышаться, но нередко остаётся в пределах нормы или даже снижается.

Оценка результатов исследования активности амилазы в крови и моче затруднена тем, что фермент также содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, лёгких, яичниках, маточных трубах, предстательной железе. Поэтому активность амилазы может быть повышена при целом ряде заболеваний, имеющих сходную картину с острым панкреатитом: острым аппендиците, перитоните, перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной непроходимости, холецистите, тромбозе брыжеечных сосудов, а также при феохромоцитоме, диабетическом ацидозе, после операций по поводу пороков сердца, после резекции печени, приёма больших доз алкоголя, приёма сульфаниламидов, морфина, тиазидных диуретиков, пероральных контрацептивов. Повышение амилазной активности при этих заболеваниях обусловлено целым рядом причин и носит в большинстве случаев реактивный характер. Вследствие значительных запасов амилазы в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета поджелудочной железы может привести к значительному попаданию амилазы в кровь. У больных перитонитом увеличение амилазной активности может отражать размножение образующих амилазу бактерий. Обычно активность α -амилазы при перечисленных заболеваниях повышается в крови в 3–5 раз.

Снижение активности α -амилазы в крови возможно при тиреотоксикозе, ИМ, некрозе поджелудочной железы.

Панкреатическая α -амилаза в сыворотке крови и моче

Референтные величины активности панкреатической α -амилазы: в сыворотке крови — 30–55% общей амилазы (в среднем 43%) или 17–115 МЕ/л; в моче — 60–70% общей амилазы (в среднем 65%).

В сыворотке крови обнаруживают до 3 изоферментов α -амилазы, основные из них — Р- и S-типы, то есть панкреатическая и из слюнных желёз. Панкреатическая амилаза лучше выводится с мочой, чем изофермент слюнных желёз. Увеличение активности слюнной амилазы отмечают при стоматитах, паркинсонизме, уменьшение — при психическом возбуждении или депрессии, при анацидном состоянии желудочной секреции.

Основная ценность определения Р-типа α -амилазы заключается в том, что увеличение её активности высокоспецифично для заболеваний поджелудочной железы. Панкреатическая α -амилаза повышается при остром панкреатите. Активность общей амилазы в этом случае повышена за счёт панкреатической фракции. Диагностическая чувствительность панкреатической фракции амилазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 92%, специфичность — 85% [Wallach J.M.D. et al., 1996].

Определение активности панкреатической фракции α -амилазы особенно важно при хроническом панкреатите у больных с нормальным уровнем общей амилазы. У больных с хроническим панкреатитом панкреатическая амилаза составляет 75–80% общей амилазы крови. Повышение панкреатической амилазы указывает на обострение хронического панкреатита, а снижение — на экзокринную недостаточность поджелудочной железы при атрофии ацинарной ткани и фиброзе органа у больных, длительно страдающих данным заболеванием.

Активность панкреатической α -амилазы, помимо диагностики острого панкреатита, определяют также после операции на органах брюшной полости с целью ранней диагностики развития осложнения — послеоперационного панкреатита. Панкреатическая α -амилаза в моче повышается при остром панкреатите, причём составляет основную часть общей амилазы, так как выводится с мочой лучше, чем слюнная фракция.

Активность панкреатической фракции α -амилазы в отличие от общей не повышается при паротите, диабетическом кетоацидозе, раке лёгкого, острых гинекологических заболеваниях. Вместе с тем тест может быть ложноположительным при других заболеваниях, не поражающих поджелудочную железу.

Липаза в сыворотке крови

Референтные величины активности липазы в сыворотке крови — 0–190 МЕ/л.

Липаза — фермент, катализирующий расщепление глицеридов на глицерин и высшие жирные кислоты. Этот энзим в организме человека вырабатывается рядом органов и тканей, что позволяет различать липазу желудочного происхождения, поджелудочной железы, липазу лёгких, кишечника, лейкоцитов и др. Наиболее важна с клинической точки зрения липаза поджелудочной железы. Панкреатическая липаза играет главную роль в переваривании жиров. Поскольку основной источник липазы — поджелудочная железа, при её заболеваниях происходит значительный выброс фермента в циркулирующую кровь. Определение активности липазы в крови считают наиболее информативным критерием диагностики острого панкреатита. Существует ошибочное представление, что при остром панкреатите содержание липазы в крови увеличивается позже, чем амилазы, но остаётся повышенным более продолжительное время. На самом деле активность липазы увеличивается и снижается параллельно повышению и снижению активности амилазы, но нормализация её уровня происходит позже амилазы. Иногда активность липазы в крови повышается раньше, чем амилазы, и остаётся повышенной длительное время.

При остром панкреатите активность липазы в крови увеличивается в течение нескольких часов после начала заболевания, достигая максимума (до 200 раз) через 12–24 ч, и остаётся повышенной в течение 10–12 дней. Прогноз заболевания считают неблагоприятным, если активность липазы в крови повышается в 10 раз и более и не снижается до 3-кратного превышения нормы в течение ближайших нескольких дней. Диагностическая чувствительность липазы в сыворотке крови при остром панкреатите составляет 86%, специфичность — 99% [Wallach J.M.D. et al., 1996]. Одновременное определение активности α -амилазы (в крови и моче) и липазы — основа диагностики острого панкреатита. Повышение обоих или одного из ферментов выявляют у 98% больных с острым панкреатитом.

В отличие от амилазы, активность липазы не повышается при паротите, внематочной беременности, раке лёгких, аппендиците. Отёчная форма острого панкреатита, как правило, не сопровождается повышением активности липазы; жировой панкреонекроз характеризуется выраженным повышением её активности, сохраняющимся до 2 нед; а при геморрагическим панкреонекрозе она увеличивается (в среднем 3,5 раза) кратковременно на 3–5-е сутки заболевания. При гнойном панкреатите повышения активнос-

ти липазы в крови обычно не выявляют. Иногда повышение активности липазы обнаруживают у больных с раком поджелудочной железы, хроническим панкреатитом, при наличии кисты в поджелудочной железе.

Активность липазы сыворотки крови обладает высокой чувствительностью, особенно в отношении диагностики острого алкогольного панкреатита, в то время как для больных с закупоркой желчевыводящих путей, большого дуоденального сосочка и панкреатических протоков характерна высокая активность амилазы. В связи с этим для установления этиологии острого панкреатита иногда подсчитывают липазо-амилазовый коэффициент: отношение активности липазы к активности амилазы в сыворотке крови. Величина липазо-амилазового коэффициента выше 2 позволяет диагностировать острый алкогольный панкреатит (чувствительность — 91%, специфичность — 76%). Только у пациентов с острым алкогольным панкреатитом коэффициент может быть выше 5.

Повышение активности липазы в крови может иметь место при инфаркте кишки, перитоните, желчной колике. Отмечено повышение активности липазы в крови при разрушении жировой ткани — переломах костей, ранениях мягких тканей, после операций, при раке молочной железы.

Гиперлипаземия при уремии и ОПН является следствием застоя в поджелудочной железе.

Панкреатическая эластаза-1 в кале

Референтные величины содержания панкреатической эластазы-1 в кале — более 200 мкг/г кала.

Человеческая панкреатическая эластаза-1 относится к семейству кислых эластаз. Она присутствует в секрете поджелудочной железы и кале. Фермент не разрушается при прохождении по кишечнику. Определение панкреатической эластазы-1 в кале — новый неинвазивный тест для оценки экзокринной функции поджелудочной железы. Скрининг эндокринной панкреатической недостаточности показан, когда подозревают наличие хронического панкреатита или кистозного фиброза, а также при длительном мониторинге уже выявленной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

Для определения фермента кал собирают в течение 72 ч и анализируют в тот же день: при необходимости он может быть заморожен при -20°C . На результаты определения панкреатической эластазы-1 в кале не влияет проведение заместительной терапии препаратами ферментов поджелудочной железы. При недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы содержание панкреатической эластазы-1 в кале снижается. Специфичность теста при исследовании кала составляет 94%, чувствительность — 93% [Stein J. et al., 1996]. Снижение активности панкреатической эластазы-1 в кале выявляют у больных с хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы, сахарным диабетом типа 1 (менее 100 мкг/г у 30% больных) и 2 (менее 100 мкг/г у 12% больных), у детей с муковисцидозом, что отражает недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы в данных группах пациентов [Rathmann W. et al., 2000].

Кислая фосфатаза в сыворотке крови

Референтные величины активности кислой фосфатазы в сыворотке крови — 0–6,5 МЕ/л.

Кислая фосфатаза содержится почти во всех органах и тканях человека, в наибольших количествах — в клетках крови, предстательной железы, печени, почек, костей. Фермент обнаружен также в женском молоке. Активность кислой фосфатазы в предстательной железе в 100 раз выше, чем в других тканях. У мужчин половину содержащейся в сыворотке крови кислой фосфатазы вырабатывает предстательная железа, остальную часть — печень и разрушающиеся тромбоциты и эритроциты. У женщин фермент вырабатывает печень, эритроциты и тромбоциты. Кислая фосфатаза не является гомогенным ферментом. Большинство тканей содержит два или более изоферментов, отличающихся по своим свойствам.

Определение активности кислой фосфатазы в клинической практике обычно проводят для диагностики рака предстательной железы. Активность кислой фосфатазы повышается при раке предстательной железы далеко не всегда: только у 20–25% больных без метастазов и у 60% больных с метастазами [Vihko P. et al., 1985]. Степень увеличения активности кислой фосфатазы особенно высока у больных при наличии костных метастазов.

Определение активности кислой фосфатазы может быть использовано для дифференциальной диагностики метастазов рака предстательной железы в кости и заболеваний костной ткани, в частности остеодистрофий, при которых обычно повышена активность щелочной фосфатазы, в то время как при метастазах рака предстательной железы в кости повышается активность как щелочной, так и кислой фосфатаз.

Следует иметь в виду, что массаж предстательной железы, катетеризация, цистоскопия, ректальные исследования повышают активность кислой фосфатазы, поэтому кровь на исследования следует забирать не ранее чем через 48 ч после перечисленных процедур.

Повышение активности кислой фосфатазы может иметь место при повышенном разрушении тромбоцитов (тромбоцитопения, тромбоэмболии и др.), гемолитической болезни, прогрессирующей болезни Педжета, метастатических поражениях костей, миеломной болезни (не всегда), болезни Гоше и Нимана–Пика, через 1–2 дня после операции на предстательной железе или после её биопсии.

Ангиотензин-превращающий фермент в сыворотке крови

Референтные величины активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови — 8–52 МЕ/л.

АПФ представляет собой гликопротеид, который присутствует в основном в лёгких и в небольших количествах в щёточной каёмке эпителия проксимальных канальцев почек, эндотелии кровеносных сосудов и плазме крови. АПФ, с одной стороны катализирует превращение ангиотензина I в один из наиболее мощных вазоконстрикторов — ангиотензин II, с другой стороны, гидролизует вазодилататор брадикинин до неактивного пептида. ЛС — ингибиторы АПФ — с успехом применяют для снижения артериального давления у больных с артериальной гипертензией, а также для предупреждения развития почечной недостаточности у больных сахарным диабетом, улучшения исходов у больных с ИМ.

Определение активности АПФ используют главным образом для диагностики саркоидоза (иногда — для оценки эффективности ингибиторов

АПФ). При активной лёгочной форме саркоидоза повышение АПФ выявляют у 85–90% пациентов (при неактивной форме — только у 11%). Чем значительнее повышение АПФ, тем больше распространённость и активность процесса. Для заболевания типичны лейкопения (у 31% больных), анемия (у 31%), эозинофилия (у 25%), гипергаммаглобулинемия (у 50%), гиперкальциемия (у 17%) и гиперкальциурия (у 30%).

Повышение активности АПФ в сыворотке крови возможно при остром и хроническом бронхитах, лёгочном фиброзе туберкулёзной этиологии, профессиональных пневмокониозах (у 20% больных), ревматоидном артрите, болезнях соединительной ткани, шейном лимфадените, болезни Гоше (у 100%), циррозе печени (у 25%), гипертиреозе (у 81%), хронических заболеваниях почек, амилоидозе, сахарном диабете типа I (более чем у 24%).

Снижение активности может быть выявлено при хронических обструктивных заболеваниях лёгких, поздних стадиях рака лёгких и туберкулёзе.

Маркёры повреждения миокарда

ИМ — острое заболевание, возникающее вследствие резкого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его по коронарным артериям, заканчивающееся развитием некроза части сердечной мышцы.

В настоящее время считают доказанным, что причиной ИМ более чем в 80% случаев является внутрикоронарный тромбоз, возникающий, как правило, на месте атеросклеротической бляшки с повреждённой поверхностью.

ИМ представляет собой динамический процесс, развитие которого происходит как во времени, так и в пространстве. В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах миокардиоцитов, белки и ферменты, локализующиеся в цитоплазме, поступают в кровь больного со скоростью, зависящей в первую очередь от размера их молекул.

За последние два десятилетия были проведены многочисленные рандомизированные исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности диагностики и лечения ИМ. Результаты исследований были положены в основу руководств по ведению больных ИМ. В 2000 г. был опубликован совместный документ Европейского кардиологического общества (ESO) и Американской коллегии кардиологов (ACC) [Myocardial infarction redefined — A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction, 2000].

В приведённых клинических рекомендациях указывают, что кардиальные тропонины Т и I обладают почти абсолютной специфичностью для ткани миокарда, а также высокой чувствительностью, что позволяет выявлять даже микроскопические участки повреждения миокарда. Использование исследования тропонинов для диагностики ИМ относится к рекомендациям I класса доказательности [Wu A.H.B. et al., 1999; Zimmerman J. et al., 1999]. Кардиальные тропонины следует определять при поступлении больного и повторно через 6–12 ч. Если результаты исследований отрицательны, а риск ИМ по клиническим данным высок, исследование повторно проводят через 12–24 ч. В случае повторного ИМ определение кон-

центрации тропонинов проводят через 4–6 ч от начала рецидива и далее повторно через 6–12 ч.

Определение активности миоглобина в сыворотке крови и/или активности КК-МВ следует проводить при недавнем (менее 6 ч) появлении клинических симптомов и у больных с повторной ишемией после недавнего (менее 2 нед) ИМ для выявления рецидива. В случае рецидива ИМ значение исследований миоглобина и КК-МВ возрастает, поскольку содержание тропонинов может оставаться ещё повышенным вследствие первоначального эпизода некроза миокарда.

Пациентов с болью в груди и концентрацией тропонинов Т/І выше верхнего предела референтной величины рассматривают как имеющих «повреждения миокарда» (необходима госпитализация и тщательное наблюдение).

Клинические рекомендации однозначно указывают, что исследование активности АСТ, ЛДГ и её изоферментов не следует использовать для диагностики ИМ.

Общая креатинкиназа в сыворотке крови

Референтные величины активности КК в сыворотке крови: мужчины — 52–200 МЕ/л, женщины — 35–165 МЕ/л.

КК активно катализирует фосфорилирование креатина. Наиболее богата КК скелетная мускулатура, сердечная мышца, меньше её в мозге, щитовидной железе, матке, лёгких. Наибольшее диагностическое значение имеют следующие изоферменты КК: КК-ММ (мышечный), КК-МВ (сердечный), КК-ВВ (мозговой). Повышение активности КК в сыворотке крови происходит из-за выхода фермента из клеток при их повреждении.

При ИМ поступление КК из сердечной мышцы в сыворотку крови опережает другие ферменты, поэтому определение КК нашло наиболее широкое применение для ранней диагностики. Увеличение активности КК выявляют у 95–99% больных ИМ. КК повышается уже через 2–4 ч после начала заболевания, достигая максимума через 24–36 ч (в 5–20 раз выше нормы). Следует подчеркнуть, что активность КК сравнительно быстро возвращается к норме (на 3–6-е сутки). Изменения активности ферментов при ИМ представлены в табл. 4-29.

Таблица 4-29. Изменение активности ферментов при ИМ

Фермент	Начало увеличения активности, ч	Максимум увеличения активности, ч	Возвращение к норме, сут	Кратность увеличения, раз
АСТ	4–6	24–48	4–7	2–20
КК	2–4	24–36	3–6	3–30
ЛДГ	8–10	48–72	8–9	2–4

Повышение активности КК в крови нельзя считать специфическим признаком ИМ. Активность КК может повышаться при миокардитах, миокардиодистрофиях различного происхождения. Тем не менее ферментемия в таких случаях умеренная, более длительная, и обычно соответствует фазе максимальной активности процесса. Значительное повышение активнос-

ти КК в сыворотке крови наблюдают при травматических повреждениях скелетной мускулатуры и заболеваниях мышечной системы. Так, при прогрессирующей мышечной дистрофии (миопатии) активность КК может увеличиваться в 50 раз и более по сравнению с нормой, что используют в качестве диагностического теста. Следует заметить, что при неврогенных дистрофиях активность КК в крови чаще остаётся в пределах нормы. Для того чтобы дифференцировать ИМ от повреждения мышц, определяют отношение КК/АСТ. При ИМ это отношение меньше 10; если оно более 10, то можно говорить о повреждении скелетной мускулатуры.

Высокая активность КК возможна при различных нарушениях со стороны ЦНС (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, синдромы, вызываемые психотропными ЛС, и др.). Кроме того, активность КК возрастает после различных хирургических операций, причём метод и продолжительность анестезии сказывается на послеоперационном уровне активности КК.

Наконец, необходимо учитывать, что повышение активности КК возможно при приёме алкоголя и после назначения препаратов, активирующих фермент (например, преднизолон), а также при гипотиреозе (напротив, при тиреотоксикозе наблюдают необычайно низкие значения активности КК).

МВ-фракция креатинкиназы в сыворотке крови

Референтные величины активности МВ-фракции КК в сыворотке крови: 6% общей активности КК или 0–24 МЕ/л.

КК в сердечной мышце состоит из двух изоферментов: КК-ММ (60% общей активности) и КК-МВ (40% общей активности). КК-МВ — димер, состоит из двух субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). МВ-фракцию нельзя считать строго специфичной для миокарда. 3% КК скелетных мышц представлены этой фракцией. Тем не менее повышение активности КК-МВ считают наиболее специфичным для ИМ — на неё приходится более 6% от общей КК (до 25%). Увеличение активности КК-МВ наблюдают уже через 4–8 ч после начала заболевания, максимум достигается через 12–24 ч, на 3-и сутки активность изофермента возвращается к нормальным значениям при неосложнённом течении ИМ. При расширении зоны ИМ активность КК-МВ повышена дольше, что позволяет диагностировать инфаркт пролонгированного и рецидивирующего течения. Максимум активности КК-МВ часто достигается раньше максимума активности общей КК. Степень повышения активности повышения КК и КК-МВ соответствует величине поражённой зоны миокарда. Если в первые часы ИМ больному начали проводить тромболитическую терапию, то пик активности КК и КК-МВ может появиться раньше, чем обычно, что объясняется более быстрым вымыванием фермента из поражённой зоны (результат реперфузии — восстановление проходимости тромбированной коронарной артерии).

В крови карбоксипептидаза расщепляет терминальные лизины пептидного димера КК-МВ с образованием 2 главных изоформ: КК-МВ₁ и КК-МВ₂. В сыворотке крови здорового человека коэффициент КК-МВ₂/КК-МВ₁ меньше или равен 1,5. После ИМ активность КК-МВ₂ быстро повышается и коэффициент КК-МВ₂/КК-МВ₁ становится больше 1,5. В клинической практике этот коэффициент используют для ранней диагностики ИМ и наступления реперфузии при тромболитической терапии.

Проведённые исследования показали, что у людей при электрофоретическом разделении КК можно выявить 2 типа макро-КК. Макро-КК типа 1 представляет КК-МВ, связанную с IgG, реже с IgA. При электрофорезе макро-КК типа 1 располагается между КК-ММ и КК-МВ. Её обнаруживают у 3–4% госпитализированных пациентов пожилого возраста, у женщин чаще, чем у мужчин. Этот тип КК может присутствовать в крови пациентов годами и не связан с каким-либо заболеванием. Макро-КК типа 2 — митохондриальная КК (олигомер митохондриальной КК). При электрофорезе она мигрирует к катоду как КК-МВ. Макро-КК типа 2 свидетельствует о серьёзном повреждении клетки, наблюдается при тяжёлых заболеваниях (ИМ, шок, злокачественные опухоли, гепатит, цирроз печени, тяжёлая сердечная недостаточность) и является прогностически неблагоприятным признаком.

Различные опухоли могут продуцировать КК-МВ или КК-ММ, на долю которых приходится 60% и более общей активности КК. В этой связи, если КК-МВ составляет более 25% общей КК, необходимо заподозрить злокачественное новообразование как причину повышения активности фермента.

Присутствие в крови ВВ-фракции может симулировать увеличение МВ-фракции, вплоть до превышения активности МВ-фракции над общей КК. КК-ВВ появляется при нарушении гематоэнцефалического барьера (после операций на мозге или при его травме). ВВ-фракция также появляется при серьёзных повреждениях кишечника и после родов (особенно при кесаревом сечении).

Повышение активности общей КК и МВ-фракции выявляют после операций или диагностических манипуляций на сердце. Лучевая терапия области груди также может вызвать небольшую гиперферментемию. Тахикардия или сердечная недостаточность редко вызывают подъём активности КК и КК-МВ.

Повышение фракции КК-МВ в отдельных случаях возможно при миокардитах и миокардиодистрофиях, однако на неё обычно приходится менее 3% общей КК.

Повреждения скелетной мускулатуры сопровождаются значительным повышением активности ММ-фракции, которая может «симулировать» МВ-фракцию. При рабдомиолизе диагностическая чувствительность исследования активности КК (повышается в 5 раз и более) выше, чем альдолазы, АСТ и ЛДГ.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением активности КК и КК-МВ в сыворотке крови

- Физический стресс и травмы мышц.
 - Увеличение мышечной массы в результате физических упражнений.
 - Физический стресс (перегрузка).
 - Хирургические вмешательства, прямая травма, внутримышечные инъекции.
 - Острый психоз, острое повреждение мозга, кома (некроз мышц при пролежнях).
 - Спазмы (эпилепсия, тетанус), роды.
 - Сильные ожоги; поражения электрическим током.
- Дегенеративные и воспалительные повреждения.
 - Мышечная дистрофия.

- Миозит (коллагенозы, вирусные инфекции, трихинеллёз).
- Миокардит.
- Токсические поражения мышц.
 - Острое алкогольное отравление, белая горячка.
 - Экзогенная интоксикация (бромиды, барбитураты, угарный газ).
 - Тетания.
 - Медикаменты (клофибрат, бронхолитики).
 - Токсический рабдомиолиз (героин, амфетамины).
 - Злокачественная гипертермия.
- Метаболические поражения мышц.
 - Гипотиреоз.
 - Метаболический рабдомиолиз (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперосмолярные состояния).
 - Гликогеноз (тип V).
- Гипоксические поражения мышц: шок, периферическая эмболия, гипотермия.

МВ-фракция креатинкиназы (КК-MB mass) в плазме крови

Референтные величины концентрации КК-MB mass в плазме крови — менее 5 мкг/л [Bakker A.J. et al., 1994].

В настоящее время широко используют иммуноингибиторный анализ активности КК-MB. Вместе с тем присутствие атипичных форм КК и активности аденилаткиназы (вследствие гемолиза эритроцитов) в сыворотке крови может приводить к ложноположительным результатам. Более того, активность КК-MB в сыворотке крови редко увеличивается в первые 4–8 ч после приступа загрудинной боли, что ведёт к снижению диагностической чувствительности данного метода исследования в ранний период ИМ. Вместо измерения активности КК-MB в последнее время активно используют двухсайтвый иммуноэнзимометрический анализ, позволяющий измерять концентрацию изофермента КК-MB mass. В основе метода определения концентрации КК-MB mass лежит связывание АТ с его М-субъединицей и других АТ — с В-субъединицей. Чувствительность метода составляет 0,2 мкг/л.

Патологическое увеличение концентрации КК-MB mass при ИМ в плазме крови происходит раньше (чаще в первые 2–4 ч), чем активности КК-MB и активности КК. В среднем интервал между первым увеличением концентрации КК-MB mass и повышением активности КК и КК-MB составляет 1 ч. Пик всех маркёров наступает раньше у пациентов с ранней реперфузией в случаях ИМ с зубцом Q на ЭКГ. Значительных различий во времени пика значений КК-MB mass (через 12–14 ч после приступа острых болей) и активности КК-MB не выявлено. Уровень повышения концентрации КК-MB mass в плазме при ИМ сильнее отличается от нормы, чем увеличение активности КК-MB у тех же самых пациентов. Период увеличения концентрации КК-MB mass в плазме крови при ИМ, который позволяет поставить диагноз по биохимическим маркёрам (диагностическое окно), длиннее для КК-MB mass, чем для активности КК-MB, и составляет в среднем 69 ч [Mair J.M.D. et al., 1991]. Концентрация КК-MB mass в плазме крови возвращается к норме в среднем через 70 ч.

Чувствительность и специфичность метода определения концентрации КК-МВ mass для диагностики ИМ в течение первых 4 ч с момента болевого приступа составляет 49% и 94% соответственно, а через 4–12 ч — 76 и 79% [Bakker A.J. et al., 1994].

Определение концентрации КК-МВ mass — более чувствительный тест в диагностике ИМ без зубца Q, чем активности КК-МВ.

Повышение уровня КК-МВ mass — в плазме крови может быть выявлено у пациентов со стенокардией (7–9,1 мкг/л), миокардитом (до 20,9 мкг/л), кардиомиопатией вследствие прямой электроимпульсной терапии при фибрилляции желудочков (до 73,2 мкг/л), что отражает наличие микроинфарктов или диссеминированных поражений миокарда [Thomas P. et al., 1996].

Ложноположительное повышение концентрации КК-МВ mass может быть выявлено у пациентов с травмами скелетных мышц, после хирургических операций, гипертонического криза, с недостаточностью кровообращения.

Для повышения специфичности диагностики ИМ и уменьшения ложноположительных результатов, при оценке концентрации КК-МВ mass в плазме крови, производители тест-систем рекомендуют использовать отсекающие значения, которые для КК-МВ mass составляют 7 мкг/л. Значения выше 7 мкг/л с большей вероятностью свидетельствуют о поражении миокарда.

Миоглобин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации миоглобина в сыворотке крови: мужчины — 22–66 мкг/л, женщины — 21–49 мкг/л.

Миоглобин — гемосодержащий хромопротеид; представляет собой лёгкую цепь миозина с молекулярной массой 17,6 кДа. Является белком, транспортирующим кислород в скелетных мышцах и миокарде. Миоглобин слабо связывается с белками крови; при повреждении миокарда и скелетных мышц легко и быстро попадает в кровь и затем быстро экскретируется с мочой. Повышение концентрации в крови преходящее, возникает уже через 2–3 ч после появления боли при ИМ и сохраняется 2–3 сут. Повышение концентрации миоглобина в крови в первые 2 ч выявляют у 50%, к 3-му часу — у 92%, к 5-му часу — у 100% больных с ИМ. Концентрация миоглобина при ИМ может повышаться в 4–10 раз и более. Степень её повышения зависит от величины повреждения миокарда. Нормализация концентрации миоглобина при ИМ происходит на 2–3-и сутки. При развитии осложнений (сердечная недостаточность) концентрация миоглобина сохраняется повышенной более 3 сут. Повторные повышения концентрации миоглобина в крови на фоне уже начавшейся нормализации могут свидетельствовать о расширении зоны ИМ или образовании новых некротических очагов. При ишемии миокарда, возникающей во время приступов стенокардии, без развития очаговых некротических изменений, повышение концентрации миоглобина в крови также возможно, но оно незначительно. При ИМ наряду с миоглобинемией выявляют миоглобинурию (повышение содержания миоглобина в моче), чего не наблюдают при приступах стенокардии. Определение концентрации миоглобина в крови наиболее важно для ранней диагностики ИМ.

Определение миоглобина в крови имеет важное значение и у больных с синдромом длительного сдавления, при обширных травмах мышц, которые часто осложняются ОПН вследствие массивного отложения миоглобина в почечных клубочках.

Концентрация миоглобина в крови увеличивается при тяжёлом электрошоке, термических ожогах, вторичной токсической миоглобинурии (болезнь Хаффа), повреждении скелетных мышц, артериальной окклюзии с ишемией мышц.

Тропонин Т в сыворотке крови

Референтные величины концентрации тропонина Т в сыворотке крови — 0–0,1 нг/мл.

Комплекс тропонина входит в состав сократительной системы мышц. Он образован тремя белками: тропонином Т, образующим связь с тропомиозином (молекулярная масса 3700), тропонином I (молекулярная масса 26 500), который может ингибировать АТФазную активность, и тропонином С (молекулярная масса 18 000), обладающим значительным сродством к Ca^{2+} . Приблизительно 93% тропонина Т содержится в сократительном аппарате миоцитов; эта фракция может быть предшественником для синтеза тропонинового комплекса, 7% — в цитозоле (что объясняет двухфазность пика повышения концентрации тропонина при ИМ). Тропонин Т из сердечной мышцы по аминокислотному составу и иммунным свойствам отличается от тропонина Т скелетных мышц. В крови здоровых людей даже после чрезмерной физической нагрузки концентрация тропонина Т не превышает 0,2–0,5 нг/мл, поэтому обнаружение его уровня выше указанного предела свидетельствует о поражении сердечной мышцы.

Кинетика тропонина Т по сравнению с другими маркерами ИМ представлена в табл. 4-30 и на рис. 4-6. Миоглобин растворён в цитозоле, поэтому он повышается в крови первым. Далее появляются КК и КК-МВ, но они довольно быстро исчезают из крови (в первые 1–2 дня). ЛДГ и ЛДГ₁ появляются позднее и сохраняются дольше.

Таблица 4-30. Динамика изменений маркёров ИМ

Параметр	Начало увеличения активности, ч	Максимум увеличения активности, ч	Возвращение к норме, сут	Кратность увеличения, раз
КК	2–4	24–36	3–6	3–30
КК-МВ	2–4	12–18	2–3	До 8
ЛДГ	8–10	48–72	6–15	До 8
ЛДГ ₁	8–10	30–72	7–20	До 8
Миоглобин	0,5–2	6–12	0,5–1	До 20
Тропонин Т	3,5–10	12–18 (и 3–5-й день)	7–20	До 400

Кинетика тропонина Т при ИМ отличается от таковой ферментов. В первый день повышение тропонина Т зависит от кровотока в зоне инфаркта. При ИМ тропонин Т повышается в крови уже через 3–4 ч после начала болевого приступа, пик его концентрации приходится на 3–4-е сутки,

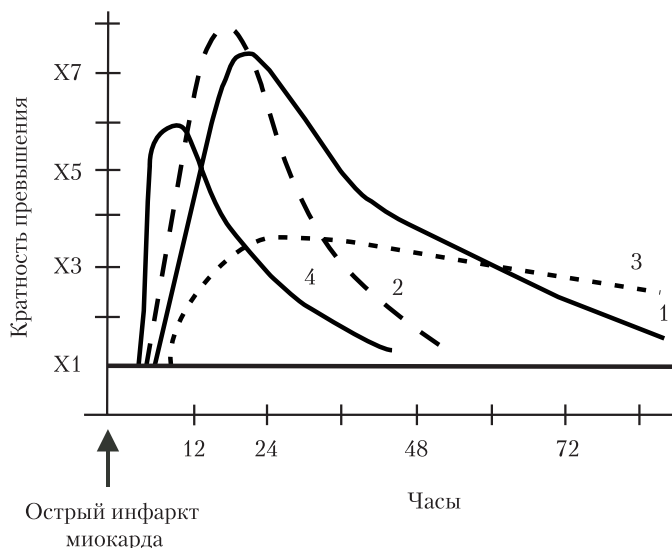


Рис. 4-6. Динамика изменений концентрации маркёров ИМ

в течение 5–7 дней наблюдается «плато», затем уровень тропонина Т постепенно снижается, однако остаётся повышенным до 10–20-го дня.

При неосложнённом течении ИМ концентрация тропонина Т снижается уже к 5–6-му дню, а к 7-му дню повышенные значения тропонина Т выявляют у 60% больных.

Специфичность определения тропонина Т в крови при ИМ составляет 90–100%. В первые 2 ч от начала болевого приступа чувствительность определения тропонина Т составляет 33%, через 4 ч — 50%, после 10 ч — 100%, на 7-й день — 84%.

Концентрация тропонина Т увеличивается после начала ИМ значительно в большей степени, чем активность КК и ЛДГ. У некоторых пациентов с успешной реканализацией концентрация тропонина Т может увеличиваться более чем в 300 раз. Концентрация тропонина Т в крови зависит от размера ИМ. Так, при крупноочаговом или трансмуральном ИМ после тромболизиса концентрация тропонина Т может повышаться до 400 раз, а у больных с ИМ без зубца Q — только в 37 раз. Время сохранения высокой концентрации тропонина Т в сыворотке крови также значительно дольше, чем КК и ЛДГ. Длительный период выхода тропонина Т в кровь увеличивает вероятность того, что положительный результат его определения был правильным, особенно в подострой фазе ИМ. «Диагностическое окно» (время, в течение которого выявляют изменённые значения исследуемого показателя при патологических состояниях) для тропонина Т больше в 4 раза по сравнению с КК и в 2 раза по сравнению с ЛДГ. Интервал абсо-

лютой диагностической чувствительности при остром ИМ для тропонина Т составляет 125–129 ч, для КК и ЛДГ — 22 и 70 ч соответственно.

Концентрация тропонина Т в сыворотке повышается у больных после операций на сердце. При пересадке сердца концентрация тропонин Т увеличивается до 3–5 нг/мл и сохраняется на повышенном уровне 70–90 дней.

Некоронарогенные заболевания и поражения сердечной мышцы (миокардиты, травма сердца, кардиоверсия) также могут сопровождаться повышением концентрации тропонина Т в крови, однако динамика её изменения, характерная для ИМ, отсутствует.

Содержание тропонина Т в сыворотке крови может повышаться при септическом шоке и проведении химиотерапии вследствие токсического повреждения миокарда.

Ложноположительные результаты при определении тропонина Т в сыворотке крови могут быть получены при наличии гемолиза (интерференция), у больных со значительным увеличением концентрации Ig в крови, ОПН и особенно ХПН, а также при хронической патологии мышц.

Повышение концентрации тропонина Т возможно при острой алкогольной интоксикации, но при хронической интоксикации этого не наблюдают.

Слегка повышенное содержание тропонина Т в сыворотке крови обнаруживают у 15% пациентов с выраженным повреждением скелетных мышц (активность КК-МВ повышается у 50% таких больных), поэтому тропонин Т можно рассматривать как высокоспецифичный маркёр ИМ даже на фоне повреждения скелетной мускулатуры.

В отличие от кардиального, в скелетных мышцах экспрессируется мышечный тропонин Т. Несмотря на то что для определения кардиального тропонина Т используют специфические к нему моноклональные АТ, при поступлении большого количества тропонина Т из скелетной мускулатуры возникают перекрёстные реакции.

У пациентов с концентрацией тропонина Т 0,1–0,2 нг/мл риск ранних осложнений особенно высок, поэтому в таких случаях необходима активная терапия и тщательное наблюдение в динамике. Поскольку только количественный метод определения тропонина Т позволяет измерять концентрацию в пределах 0,1–0,2 нг/мл, то это исследование имеет преимущество перед быстрым качественным методом, порог чувствительности которого 0,2 нг/мл.

Тропонин I в сыворотке крови

Референтные величины содержания тропонина I в сыворотке крови — 0–1 нг/мл.

Тропонин I — структурный белок тропонинового комплекса мышц с молекулярной массой 26 500 Да. Тропоины I, как и тропонины Т, сердечной и скелетных мышц значительно отличаются по своей аминокислотной последовательности. Это позволило создать диагностические наборы для кардиальных изоформ указанных тропоинов. Для тропонина I различия в последовательности аминокислот между сердечной и скелетной изоформами составляет приблизительно 40%. Тропонин I и тропонин Т — компоненты сократительного аппарата, то есть структурно связанные белки кардиомиоцитов; в то время как растворённые в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция

сократительного аппарата кардиомиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение концентрации тропонинов сохраняется до 8–10 дней после начала ИМ. Тропонин I — высокоспецифичный маркёр ИМ. Повышение концентрации тропонина I в крови происходит через 4–6 ч после начала ИМ (у 50% больных), достигает максимума на 2-й день и приходит к норме между 6-ми и 8-ми сутками. Средние значения концентрации тропонина I в крови на 2-й день ИМ составляют 80–100 нг/мл. При оценке результатов исследования тропонина I необходимо помнить, что отсекающие значения его концентрации (ИМ и не ИМ) составляют 2,5 нг/мл. Содержание тропонина I повышается у больных с нестабильной стенокардией при развитии микронекрозов. При стабильной стенокардии повышения содержания тропонина I не отмечают.

В отличие от тропонина T концентрация тропонина I не повышается у больных с почечной недостаточностью, при массивных повреждениях и заболеваниях мышц.

Изофермент 1 лактат дегидрогеназы в сыворотке крови

Референтные величины активности ЛДГ₁ составляют 15–25% общей активности ЛДГ в сыворотке крови.

Изоферменты ЛДГ содержатся в тканях в строго определённом соотношении, то есть каждая ткань, в том числе и кровь, имеет характерный, только ей свойственный спектр изоферментов ЛДГ. При ряде патологических состояний, когда в том или ином органе увеличивается проницаемость клеточных мембран и происходит повреждение тканей, изоферменты ЛДГ в избыточном количестве поступают в кровь. Поскольку активность изоферментов в тканях в несколько сот раз превышает активность их в сыворотке крови, спектр изоферментов ЛДГ в ней становится похожим на спектр изоферментов ЛДГ в поражённом органе. В норме в сыворотке крови соотношение активности изоферментов ЛДГ следующее: ЛДГ₁ — 15–25% общей активности, ЛДГ₂ — 30–40%, ЛДГ₃ — 20–25%, ЛДГ₄ — 10–15%, ЛДГ₅ — 5–15%.

Определение активности ЛДГ₁ используют в клинической практике главным образом для диагностики ИМ.

У больных с ИМ в сыворотке крови резко повышается активность ЛДГ₁ и отчасти ЛДГ₂. Начало подъёма активности ЛДГ₁ совпадает с таковой для общей ЛДГ, однако его продолжительность для ЛДГ₁ выше — 10–12 сут.

При стенокардии активность ЛДГ₁ не изменяется, поэтому при неясной клинической симптоматике и нормальной общей активности ЛДГ повышение активности ЛДГ₁ указывает на мелкие некротические очаги в миокарде.

При заболеваниях печени возрастает активность ЛДГ₅ и ЛДГ₄ и уменьшается активность ЛДГ₁ и ЛДГ₂.

У больных с прогрессирующей мышечной дистрофией (миопатией) в крови повышается активность изоферментов ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₃, снижается — ЛДГ₄, ЛДГ₅. Степень снижения активности ЛДГ₄ и ЛДГ₅ при миопатии коррелирует с тяжестью заболевания.

У больных острыми лейкозами отмечают отчётливое повышение активности изоферментов ЛДГ₂ и ЛДГ₃. При опухолевых заболеваниях отноше-

ние ЛДГ₅/ЛДГ₁ всегда превышает 1. Опухолевые ткани отличаются значительной активностью изоферментов ЛДГ₃, ЛДГ₄, ЛДГ₅.

Маркёры недостаточности питания

Нарушение питания — состояния, обусловленные изменением потребления пищи или нарушением её утилизации организмом, что приводит к нарушению функций на субклеточном, клеточном и органном уровнях. Синдром недостаточности питания может развиваться при дефиците в организме любого из незаменимых питательных веществ (белков, источников энергии, витаминов, макро- и микроэлементов). Однако в клинической практике чаще всего наблюдают белковую или белково-энергетическую недостаточность питания. Как правило, при выраженной белково-энергетической недостаточности отмечают признаки дефицита тех или иных витаминов, макро- и микроэлементов. Недостаточность питания с нарушением трофического статуса во всём многообразии её видов (белковая, энергетическая, витаминная и др.) наблюдают у 20–50% больных хирургического и терапевтического профиля [Костюченко А.Л. и др., 1996; Луфт В.М., Хорошилов И.Е., 1997; Хорошилов И.Е., 2000].

Оценка питания в настоящее время — обязательный компонент медицинской помощи госпитализированным больным в ведущих клиниках наиболее развитых стран мира. Объединённая комиссия по аккредитации организаций здравоохранения (ЖАНО) требует соответствия питания больных определённым стандартам, которые включают [Davies B.G. et al., 1999]:

- оценку состояния питания пациента;
- регистрацию клинических проявлений нарушения питания;
- мониторинг изменений в статусе питания и ответной реакции пациента на внесённые коррективы.

Процесс оценки питания включает различные методы, которые можно условно разделить на 4 группы:

- методы оценки пищи;
- антропометрические (соматометрические);
- клинические;
- лабораторные.

Эти методы можно использовать для оценки питания отдельно, но наиболее целесообразно их сочетание.

Антропометрические методы оценки питания являются наиболее доступными и включают измерение:

- роста (длины тела);
- массы тела;
- окружностей живота, шеи, плеча и др.;
- толщины кожно-жировых складок в стандартных точках;
- расчёт индекса массы тела [отношение массы тела (кг) к росту (м), возведённому в квадрат].

Антропометрические методы имеют большие преимущества: они просты, безвредны, неинвазивны, могут быть проведены у постели больного, не требуют дорогого оборудования. Вместе с тем они имеют свои недостатки, к которым относятся:

- низкая чувствительность (не позволяют выявить кратковременные нарушения трофического статуса и не идентифицируют специфические дефициты);
- невозможность отличить нарушения, вызванные дефицитом какого-либо питательного вещества, от нарушений, обусловленных дисбалансом между потреблением белка и энергии;
- некоторые состояния больного (отёк, ожирение, потеря эластичности кожи, нарушение тургора) не позволяют провести точные измерения.

Клинические методы оценки питания включают изучение анамнеза и физикальное обследование для обнаружения признаков и симптомов, связанных с нарушением трофического статуса. В большинстве случаев эти признаки удаётся обнаружить только в прогрессирующей стадии истощения. Поэтому клинические оценки не позволяют выявлять нарушения питания в раннюю клиническую или доклиническую стадии.

В последнее время в клинической практике всё большее предпочтение отдают лабораторным методам оценки питания. При первичных и вторичных дефицитах питания тканевые депо постепенно истощаются, в результате чего снижается уровень этих веществ или их метаболитов в определённых средах организма, что можно обнаружить лабораторными методами. Использование лабораторных методов предпочтительно и с экономической стороны, так как позволяет обнаружить начальные признаки дефицита до развития клинического синдрома (следовательно, на лечение будет затрачено меньше средств), а также выявлять дефицит специфических питательных веществ.

Все лабораторные тесты для оценки питания можно разделить на 2 категории:

- определение концентрации веществ в сыворотке крови больного;
- определение скорости экскреции веществ с мочой.

В сыворотке крови присутствуют вновь абсорбированные, поступившие с пищей вещества. Поэтому концентрация вещества в сыворотке крови отражает настоящее (по времени) потребление (поступление) вещества с пищей, то есть оценивает статус питания одномоментно, а не в течение длительного периода, что имеет очень важное значение при лечении неотложных состояний. Если функция почек у пациента не нарушена, то исследование мочи позволяет оценить метаболизм минералов, витаминов и белков. Экскреция этих веществ с мочой также отражает одномоментный статус питания, а не статус за длительный период времени.

Сывороточные маркёры

Биохимическая оценка белкового компонента трофического статуса питания включает определение концентрации различных белков в сыворотке крови больного. Главным органом синтеза сывороточных белковых маркёров служит печень, она же является первым из органов, которые поражаются при синдроме недостаточности питания. В табл. 4-31 приведён спектр белков сыворотки крови, используемых в качестве индикаторов при оценке статуса питания. Все эти белки выполняют транспортные функции.

Идеальный маркёр для оценки коротких по времени изменений белкового статуса должен обладать небольшим пулом в сыворотке крови, высокой скоростью синтеза, коротким периодом полужизни, специфичным

реагированием на недостаток белка и отсутствием реакции на факторы, не имеющие отношения к питанию.

Таблица 4-31. Белки сыворотки крови, используемые для оценки питания

Сывороточный маркёр	Период полувыведения	Референтный диапазон	Место синтеза
Альбумин	21 день	36–50 г/л	Печень
Преальбумин	2 дня	150–400 мг/л	Печень
Трансферрин	8 дней	2–3,2 г/л	Печень
Соматомедин С	24 ч	135–449 нг/мл	Главным образом печень, в меньшей степени в других тканях
Фибронектин	15 ч	200–400 мкг/мл	Эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги
Витамин А-связывающий белок	12 ч	30–60 мг/л	Печень

Альбумин — первый биохимический маркёр нарушения питания, определение которого длительное время используют в клинической практике. В организме человека присутствует относительно большой пул альбумина, более половины которого находится вне сосудистого русла. Концентрация альбумина в сыворотке крови отражает изменения, происходящие внутри сосудистого русла. Из-за довольно длительного периода полувыведения (21 сут) альбумин не относится к чувствительным индикаторам кратковременного дефицита белка в организме или маркёрам эффективности коррекции питания. Перераспределение альбумина из экстраваскулярного пространства во внутрисосудистое также снижает его индикаторные возможности. Альбумин хорошо помогает идентифицировать больных с хронической белковой недостаточностью, приводящей к гипоальбуминемии, при условии адекватного потребления небелковых калорий.

Концентрация альбумина в сыворотке крови зависит от заболеваний печени и почек, а также от гидратации пациента. Возраст также влияет на концентрацию альбумина, которая снижается с его увеличением, вероятно из-за уменьшения скорости синтеза.

Трансферрин — β -глобулин, который, в противоположность альбумину, почти целиком находится во внутрисосудистом русле, где выполняет функцию транспорта железа. У трансферрина короткий период полувыведения (8 дней) и значительно меньший пул по сравнению с альбумином, что улучшает его возможности как показателя состояния белкового статуса. Тем не менее на концентрацию трансферрина в сыворотке крови влияют дефицит железа в организме, беременность, заболевания ЖКТ, печени, почек, приём пероральных контрацептивов, антибиотиков в высоких дозах, неопластические процессы.

Витамин А-связывающий белок имеет очень короткий период полувыведения (12 ч) и низкий пул, поэтому его концентрация быстро снижается при дефиците белка и калорий и быстро реагирует на коррекцию питания. Тем не менее концентрация витамин А-связывающего белка в сыво-

ротке крови изменяется при заболеваниях печени, дефиците витамина А, острых катаболических состояниях, после хирургических операций и гипертиреозе.

Преальбумин, или транстретин имеет период полувыведения 2 дня и несколько более высокий пул в сыворотке крови, чем витамин А-связывающий белок; но характеризуется такой же чувствительностью к дефициту белков и коррекции питания. У пациентов с ОПН возможно повышение концентрации преальбумина в сыворотке крови из-за роли почек в его катаболизме. Преальбумин — отрицательный белок острой фазы воспалительных процессов (его концентрация в сыворотке крови при воспалении снижается). В связи с этим, для того чтобы дифференцировать воспалительное снижение концентрации преальбумина от нарушений статуса питания необходимо одновременно определять ещё один белок острой фазы (например, СРБ или орозомукоид). Если концентрация СРБ нормальный, то низкая концентрация преальбумина скорее всего обусловлена белковым дефицитом. Наоборот, при повышенном содержании СРБ низкую концентрацию преальбумина нельзя расценивать как признак нарушения питания. Во время мониторинга за проводимой коррекцией питания пациентов со снижающейся концентрацией СРБ и повышающимся содержанием преальбумина можно расценивать как, вероятно, имеющих тенденцию к улучшению белково-энергетического статуса. Как только концентрация СРБ возвратится к норме, преальбумин становится объективным показателем статуса питания пациента. Определение концентрации преальбумина особенно полезно у реанимационных больных в тяжёлом состоянии в начале парентерального искусственного питания и при мониторинге реакции на такую терапию. Концентрацию сывороточного преальбумина выше 110 мг/л расценивают как показатель, свидетельствующий о возможности перевода пациента с парентерального питания на энтеральное. Если концентрация преальбумина при парентеральном питании не повышается или остаётся ниже 110 мг/л, необходимо пересмотреть способ питания, количество питательных веществ или искать осложнения основного заболевания [Davies B.G. et al., 1999].

Фибронектин — гликопротеин, обнаруженный в лимфе, крови, базальных мембранах и на поверхности многих клеток, выполняющих структурную и защитную функции. Определение концентрации фибронектина в плазме крови в комплексе с другими показателями питания имеет важное значение, поскольку это один из немногих маркёров, синтезируемый не только в печени. При адекватном энтеральном/парентеральном питании концентрация фибронектина в плазме крови повышается спустя 1–4 дня от начала терапии.

Соматомедин С, или инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) I, имеет структуру, подобную инсулину, и обладает выраженным анаболическим эффектом. В крови соматомедин С циркулирует будучи связанным с белками-носителями; его период полужизни составляет несколько часов. Из-за столь низкого периода полувыведения и чувствительности к состоянию питания соматомедин С считают наиболее чувствительным и специфичным маркёром статуса питания. Снижение его концентрации возможно у пациентов с недостаточной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) и при введении эстрогенов.

Несмотря на то что определение концентраций фибронектина и соматомедина С имеет преимущества в оценке статуса питания по сравнению с другими маркерами, их использование в клинической практике в настоящее время ограничено в связи с высокой стоимостью этих анализов.

Для оценки субклинических форм белковой недостаточности и быстрого контроля за эффективностью терапии можно использовать также методы определения соотношения некоторых аминокислот в плазме, а также активности сывороточной холинэстеразы.

Наряду с перечисленными индикаторами, позволяющими оценить степень тяжести белковой недостаточности, к простым и информативным показателям относится определение абсолютного количества лимфоцитов в крови. По их содержанию можно в общих чертах охарактеризовать состояние иммунной системы, выраженность угнетения которой коррелирует со степенью белковой недостаточности. При недостаточности белково-калорийного питания количество лимфоцитов в крови часто снижается менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$. Содержание лимфоцитов $0,8\text{--}1,2 \times 10^9/\text{л}$ указывает на умеренный дефицит питания, а менее $0,8 \times 10^9/\text{л}$ — на выраженный дефицит. Очевидная абсолютная лимфопения при отсутствии других причин иммунодефицита позволяет клиницисту предположить недостаточное питание.

Изменения лабораторных показателей при различных степенях недостаточности питания представлены в табл. 4-32.

Таблица 4-32. Лабораторные критерии недостаточности питания

Показатель	Степень недостаточности питания		
	лёгкая	средняя	тяжёлая
Общий белок, г/л	61–58	57–51	Менее 51
Альбумин, г/л	35–30	30–25	Менее 25
Преальбумин, мг/л	—	150–100	Менее 100
Трансферрин, г/л	2,0–1,8	1,8–1,6	Менее 1,6
Холинэстераза, МЕ/л	3000–2600	2500–2200	Ниже 2200
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8–1,5	1,5–0,9	Менее 0,9

Помимо маркёров белкового статуса в клинической практике используют и другие лабораторные показатели, позволяющие оценить состояние углеводного, липидного, минерального и других видов обмена веществ.

Использование ХС в качестве маркёра состояния питания в настоящее время представляется более полезным, чем это считали ранее. Снижение концентрации ХС в сыворотке крови ниже $3,36 \text{ ммоль/л}$ (130 мг/дл) с клинической точки зрения весьма значимо, а концентрация ниже $2,33 \text{ ммоль/л}$ (90 мг/дл) может быть индикатором тяжёлого нарушения питания и прогностическим фактором неблагоприятного исхода.

Азотистый баланс

Баланс азота в организме (разность между количеством потребляемого и выделяемого азота) — один из широко используемых индикаторов белкового обмена. У здорового человека скорости анаболизма и катаболизма находятся в равновесии, поэтому азотистый баланс равен нулю. При травме или при стрессе, например при ожогах, потребление азота снижается,

а потери азота повышаются, вследствие чего у больного азотистый баланс становится отрицательным. При выздоровлении азотистый баланс должен стать положительным вследствие получения белка с пищей. Исследование азотистого баланса даёт более полную информацию о состоянии пациента, имеющего метаболические потребности в азоте. Оценка экскреции азота у критических больных позволяет судить о количестве азота, потерянного в результате протеолиза.

Для оценки азотистого баланса используют два способа измерения потерь азота с мочой:

- измерение азота мочевины в суточной моче и расчётный метод определения общей потери азота;
- прямое измерение общего азота в суточной моче.

Общий азот включает все продукты обмена белков, выводимые с мочой. Количество общего азота сопоставимо с азотом усвоенного белка и составляет примерно 85% азота, поступившего с белками пищи. Белки содержат в среднем 16% азота, следовательно, 1 г выделенного азота соответствует 6,25 г белка. Определение суточного выделения азота мочевины с мочой позволяет удовлетворительно оценивать величину азотистого баланса (АБ) при максимально возможном учёте поступления белка: $АБ = [\text{поступивший белок (г)/6,25}] - [\text{суточные потери азота мочевины (г) + 3}]$, где число 3 отражает приблизительные потери азота с калом и др.

Этот показатель (АБ) является одним из самых надёжных критериев оценки белкового обмена организма. Он позволяет своевременно выявить кatabолическую стадию патологического процесса, оценить эффективность коррекции питания и динамику анаболических процессов. Установлено, что в случаях коррекции выраженного кatabолического процесса необходимо довести АБ с помощью искусственного питания до +4–6 г/сут. Важно следить за экскрецией азота изо дня в день.

Прямое определение общего азота в моче предпочтительнее исследования азота мочевины, особенно у критических больных. Выделение общего азота с мочой в норме составляет 10–15 г/сут, его процентное содержание распределяется следующим образом: 85% — азот мочевины, 3% — аммония, 5% — креатинина, 1% — мочевой кислоты. Расчёт АБ по общему азоту проводят по следующей формуле: $АБ = [\text{поступивший белок (г)/6,25}] - [\text{суточные потери общего азота (г) + 4}]$.

Определение общего азота в моче во время начальной кatabолической стадии необходимо проводить через день, а затем 1 раз в неделю.

Важный критерий, дополняющий все приведённые выше, — определение экскреции креатинина и мочевины с мочой.

Экскреция креатинина отражает метаболизм мышечного белка. Нормальная экскреция креатинина с суточной мочой составляет 23 мг/кг для мужчин и 18 мг/кг для женщин. При истощении мышечной массы наблюдается снижение экскреции креатинина с мочой и уменьшение креатинин-ростового индекса. Гиперметаболический ответ, имеющий место у большинства больных с неотложными состояниями, характеризуется возрастанием общих метаболических расходов, что ускоряет потерю мышечной массы. У таких пациентов в состоянии кatabолизма главная задача поддерживающего питания заключается в сведении к минимуму потерь мышечной массы.

Экскреция мочевины с мочой широко используют для оценки эффективности парентерального питания с использованием источников аминного азота. Уменьшение выделения мочевины с мочой следует считать показателем стабилизации трофического статуса.

Результаты лабораторных тестов позволяют определить группы риска по развитию осложнений, вызванных недостаточностью питания и воспалительными реакциями, у больных, находящихся в критическом состоянии, в частности, с помощью расчёта прогностического воспалительного и питательного индекса (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index — PINI) по следующей формуле [Ingenbleek Y., Carpenter Y.A., 1985]: $PINI = [\text{Кислый } \alpha 1\text{-гликопротеин (мг/л)} \times \text{СРБ (мг/л)}] / [\text{альбумин (г/л)} \times \text{преальбумин (мг/л)}]$. В соответствии с индексом PINI группы риска распределяются следующим образом:

- ниже 1 — здоровое состояние;
- 1–10 — группа низкого риска;
- 11–20 — группа высокого риска;
- более 30 — критическое состояние.

Антиоксидантный статус

Образование свободных радикалов — постоянно происходящий в организме процесс, физиологически сбалансированный за счёт активности эндогенных антиоксидантных систем. При чрезмерном увеличении продукции свободных радикалов вследствие прооксидантных воздействий и/или несостоятельности антиоксидантной защиты развивается окислительный стресс, сопровождающийся повреждением белков, липидов и ДНК. Эти процессы значительно усиливаются на фоне снижения активности антиоксидантных систем организма (супероксиддисмутаза, глутатион пероксидаза (ГП), витамин Е, витамин А, селен), защищающих клетки и ткани от губительного действия свободных радикалов. В дальнейшем это приводит к развитию главных болезней человечества: атеросклероза, ИБС, сахарного диабета, артериальной гипертензии, иммунодефицитных состояний, злокачественных новообразований и к преждевременному старению.

Современные лабораторные тесты позволяют оценить как активность свободнорадикальных процессов, так и состояние систем антиоксидантной защиты.

Малоновый диальдегид в сыворотке крови

Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови в норме ниже 1 мкмоль/л [Winnefeld F. et al., 1995].

Одним из неблагоприятных последствий перекисного окисления липидов считают образование малонового диальдегида в результате обусловленного свободными радикалами разрыва полиненасыщенных жирных кислот. Этот альдегид образует шиффовы основания с аминокруппами белка, выступая в качестве «сшивающего» агента. В результате сшивки образуются нерастворимые липид-белковые комплексы, называемые пигментами изнашивания или липофусцинами.

Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови отражает активность процессов перекисного окисления липидов в организме больного

и служит маркёром степени эндогенной интоксикации. Как правило, высокое содержание малонового диальдегида соответствует тяжёлой степени эндогенной интоксикации.

Повышенное содержание малонового диальдегида в сыворотке крови выявляют при ИМ, острой дыхательной и печёночной недостаточности, остром панкреатите, холецистите, острой кишечной непроходимости, сепсисе, черепно-мозговой травме и других заболеваниях.

Общая антиоксидантная активность плазмы крови

Референтные величины общей антиоксидантной активности плазмы — 1,30–1,77 ммоль/л.

При недостаточности одного или нескольких звеньев антиоксидантной системы ткани утрачивают защиту от действия свободных радикалов, что приводит к повреждению тканей и органов и развитию заболевания. Для оценки состояния антиоксидантной системы или общего антиоксидантного статуса организма используют определение общей антиоксидантной активности плазмы крови, что помогает клиницисту решать следующие задачи.

- Выявлять лиц с повышенным риском таких заболеваний, как рак, заболевания сердца, ревматоидный артрит, сахарный диабет, ретинопатия и старение. У таких людей обычно выявляют снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови. Профилактическое длительное применение антиоксидантов у таких лиц приводит к значительному снижению риска заболеваний. В частности, применение в течение 2 лет витамина Е в профилактических целях приводит к снижению риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у мужчин на 37%, у женщин — на 41%.
- Обосновать применение в комплексном лечении больного антиоксидантов. Снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови служит прямым показанием к назначению больному витамина Е, бета-каротина и др. У недоношенных детей общая антиоксидантная активность плазмы крови снижена по сравнению с нормальными новорождёнными, из-за чего они более чувствительны к повреждениям свободными радикалами. Это обуславливает развитие у них такой патологии, как ретинопатия, бронхопальмональная дисплазия, некротизирующий энтероколит. Назначение таким детям антиоксидантов позволяет предотвратить развитие многих из перечисленных осложнений, при этом следует по возможности воздерживаться от оксигенотерапии, способствующей образованию свободных радикалов.
- Проводить мониторинг течения заболевания и эффективности терапии. Общая антиоксидантная активность плазмы крови снижена у больных с заболеваниями печени, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью лёгких, ИБС, онкологическими заболеваниями и др. Эффективное лечение приводит к повышению или нормализации этого показателя.
- Оценивать эффективность лечебного диетического, парентерального и зондового питания для выяснения того, какая пища наиболее полезна для повышения антиоксидантного статуса больного.

Глутатион пероксидаза в крови

Референтные величины активности глутатион пероксидазы (ГП) в эритроцитах составляют 29,6–82,9 ЕД/г Нб.

ГП — один из важнейших элементов антиоксидантной системы организма. Она превращает перекись водорода и липидные пероксиды в безвредные молекулы до того, как они образуют свободные радикалы. Это селензависимый фермент. Изменения концентрации селена в крови хорошо коррелируют с уровнем активности ГП. Дефицит селена в организме снижает активность ГП, а введение селена повышает её. Снижение активности ГП при некоторых заболеваниях во многом определяет динамику патологического процесса.

Активность ГП определяют в следующих случаях.

- У пациентов, страдающих заболеваниями, связанными с недостаточностью ГП и селена.
- У лиц с повышенным риском дефицита селена: в старческом возрасте, при плохом питании, курении, алкоголизме, стрессе, почечной недостаточности, болезни Крона, муковисцидозе, аутоиммунных заболеваниях, химиотерапии.
- Для определения антиоксидантного потенциала и оценки эффективности лечения.

Активность ГП снижена у больных алкоголизмом, в результате чего нарушается защита печёночных клеток от повреждающего действия алкоголя. Активность ГП и концентрация селена в крови у таких больных возвращается к норме после прекращения приёма алкоголя.

Снижение активности ГП значительно повышает риск возникновения раковых заболеваний. У больных муковисцидозом плохо абсорбируется селен, что приводит к снижению активности ГП. Мониторинг активности ГП у таких больных позволяет вовремя принять решение о проведении заместительной терапии.

Низкая активность ГП и низкий уровень селена могут быть причиной бесплодия.

Свободные радикалы участвуют в патогенезе ревматоидного артрита, поэтому при этом заболевании часто снижена активность ГП и концентрация селена.

Активность ГП понижена у больных, находящихся на программном гемодиализе. Это вызвано связанным с гемодиализом недостатком микроэлементов, в частности селена.

Супероксиддисмутаза в крови

Референтные величины активности супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах — 1092–1817 ЕД/г Нб.

СОД превращает супероксид в перекись водорода, то есть является одним из первичных антиоксидантов. Наличие СОД в организме человека позволяет поддерживать физиологическую концентрацию супероксидных радикалов в тканях, что обеспечивает возможность существования организма человека в кислородной атмосфере и использование им кислорода в качестве конечного акцептора электронов.

При ИМ этот фермент защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при ишемии (активность СОД в крови при ИМ высокая). Степень повышения СОД обратно пропорциональна деятельности левого желудочка, и может быть использована как маркёр повреждения миокарда.

Активность СОД эритроцитов повышена у больных гепатитом и снижается при развитии острой печёночной недостаточности. Очень высока активность СОД у больных с различными формами лейкемии. При анемии Фанкони активность СОД в эритроцитах снижена и, наоборот, повышена при железодефицитной анемии и β -талассемии.

При синдроме Дауна избыток СОД приводит к накоплению перекиси водорода в мозговой ткани. Подобное явление имеет место при старении, таким образом можно объяснить раннее старение больных с синдромом Дауна.

Высокую активность СОД у септических больных считают ранним маркёром развития у них респираторного дистресс-синдрома.

При заболеваниях почек уровень СОД возрастает в ответ на усиленное образование свободных радикалов. После гемодиализа активность СОД нормализуется или становится ниже нормы вследствие развития дефицита микроэлементов.

Активность СОД эритроцитов снижена при ревматоидном артрите, по её уровню можно оценивать эффективность проводимого лечения.

Активность СОД снижена у больных с ослабленной иммунной системой, что делает таких больных более чувствительными к респираторным инфекциям с развитием пневмонии.

Витамины

К витаминам относятся различные по химическому строению вещества с высокой биологической активностью, незаменимые для организма и в ничтожно малых количествах играющие важнейшую роль в процессах его жизнедеятельности.

Большинство витаминов являются составной частью ферментов, что определяет их активное участие во всех жизненных функциях организма.

Витамин А в сыворотке крови

Референтные величины концентрации витамина А (ретинола) в сыворотке крови: у детей 1–6 лет — 0,7–1,5 мкмоль/л, 7–12 лет — 0,91–1,71 мкмоль/л, 13–19 лет — 0,91–2,51 мкмоль/л; у взрослых — 1,05–2,09 мкмоль/л.

Витамин А относится к жирорастворимым и существует в двух формах — собственно витамин А, или ретинол (содержится только в продуктах животного происхождения), и провитамин А, известный как каротин (получают из продуктов животного и растительного происхождения), который может превращаться в ретинол в стенках пищеварительного тракта. Приблизительно 50–90% поступившего с пищей ретинола абсорбируется в тонкой кишке и транспортируется в связанном с хиломикронами комплексе в печень, где хранится в виде ретинола пальмитата. При необходимости он высвобождается в кровоток в виде ретинола, находящегося в комплексе с витамин А-связывающим белком. В сыворотке крови комплекс витамин А-связывающий белок+ретинол связывается с транстиретином. Из сыво-

ротки крови ретинол захватывается клетками-мишенями, такими как фоторецепторы сетчатки и эпителий.

При поступлении в организм витамина А в количестве, превышающем потребности (180–430 мкг ретинола в сутки в зависимости от возраста, пола и физиологического состояния), его избытки откладываются в печени формируя депо этого витамина. При сниженном поступлении ретинола с пищей его запасы из печени выделяются в кровоток, поддерживая концентрацию ретинола в сыворотке крови на нормальном уровне (выше 0,7 мкмоль/л). Другие биологически активные формы витамина А (ретиноль и ретиноевая кислота) присутствуют в крови в очень низких концентрациях (ниже 0,35 мкмоль/л); на эфиры ретинола приходится приблизительно 5% общего витамина А (0,1–0,17 мкмоль/л).

Витамину А принадлежит важная роль в окислительно-восстановительных процессах. Ретинол способствует образованию гликогена в печени и мышцах, способствует повышению содержания ХС в крови, принимает участие в синтезе стероидных и половых гормонов. Он необходим для роста и формирования костного скелета, ресинтеза родопсина, а также способствует нормальному функционированию слизистых оболочек и покровного эпителия кожи, предупреждая его метаплазию, гиперкератоз и избыточное слущивание. Витамин А способствует укреплению волос, зубов и дёсен. В последние годы показана многообразная роль витамина А в предупреждении развития рака и регуляции иммунитета (необходим для завершения фагоцитоза, повышает синтез Ig, стимулирует образование Т-киллеров, стимулирует Т-хелперы II типа и др.). Витамин А — активный антиоксидант, преимущественно действующий в присутствии витамина Е; он защищает витамин С от окисления. Дефицит витамина А расценивают как фактор риска злокачественных новообразований. В экспериментальных работах показано, что увеличение содержания витамина А в пищевом рационе увеличивает медиану продолжительности жизни на 17,5% [Лишук В.А., Мосткова Е.В., 1999]. Цинк — эссенциальный кофактор метаболизма витамина А (необходим для синтеза витамин А-связывающего белка).

Средняя суточная потребность в ретиноле для взрослых (20–50 лет) составляет 1,2 мг (4000 МЕ, 1 МЕ эквивалентна 0,3 мкг ретинола), для беременных — 1,5 мг (5000 МЕ), для кормящих грудью — 1,8 мг (6000 МЕ), для лиц старше 60 лет — 2,5 мг (10 000 МЕ) [Миндел Э., 1997]. Не менее трети суточной потребности ретинола должно поступать в организм в готовом виде; остальная часть может покрываться за счёт употребления каротиноидов, из которых в организме образуется ретинол. Следует учитывать, что приблизительно 30% ретинола в продуктах питания разрушается при их термической обработке. Активность ретинола в 2 раза выше, чем каротина, кроме того, последний только на 30–40% всасывается в кишечнике. Поэтому при оценке пищевого рациона считают, что 1 мг ретинола приблизительно соответствует 6 мг каротиноидов.

Недостаточность витамина А — системное заболевание, поражающее клетки и органы всего организма. Возникающие в результате этого изменения в строении эпителия носят название «кератонизирующая метаплазия». Кератонизирующая метаплазия эпителия дыхательных и мочевыводящих путей и связанные с ней изменения в эпителии пищеварительного тракта развиваются в относительно ранние сроки заболевания, даже до появления клинически выраженных изменений со стороны конъюнктивы глаз, одна-

ко в большинстве случаев они протекают скрытно. Типичные клинические проявления дефицита витамина А включают снижение темновой адаптации и нарушение сумеречного зрения (гемералопия), замедление роста костей, развитие гиперкератоза, появление сухости роговицы (ксерофтальмия). В результате этих процессов повышается риск развития воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек (дерматит, ринит, бронхит и др.). Физиологические последствия недостаточности витамина А, такие как нарушение адаптации к темноте или аномальная дифференцировка эпителия конъюнктивы (выявляется при цитологическом исследовании мазка-отпечатка конъюнктивы), обычно начинают развиваться при концентрации ретинола в сыворотке крови ниже 1 мкмоль/л. Явная ксерофтальмия обычно появляется при концентрациях ниже 0,7 мкмоль/л и принимает более тяжёлую форму при значениях меньше 0,35 мкмоль/л (тяжёлая недостаточность и истощение запасов в печени) [Sommer A., 1982]. Риск нарушения утилизации железа и летального исхода постепенно возрастает по мере снижения концентрации витамина А в крови.

Приём препаратов, снижающих концентрацию ХС в крови, уменьшает всасывание витамина А в кишечнике.

Различают 2 формы недостаточности витамина А в организме — первичную (алиментарную), связанную с недостаточным поступлением ретинола или каротиноидов с пищей, и вторичную, возникающую при нарушении обмена витамина А, чаще при заболеваниях ЖКТ, печени, поджелудочной железы.

Дозы витамина А более 100 000 МЕ/сут у взрослых и 18 500 МЕ/сут у детей, получаемые в течение многих месяцев, могут вызвать токсический эффект, проявляющийся снижением аппетита, выпадением волос, бессонницей, тошнотой, рвотой, диареей, жёлто-красной пигментацией кожи и слизистых оболочек, болями в костях, головной болью, увеличением печени. Симптомы интоксикации возникают, когда содержание витамина А в сыворотке крови превышает способность витамин А-связывающего белка связывать его. В норме молярное соотношение витамин-А/витамин А-связывающий белок составляет 0,8–1, при интоксикации оно снижается. При развитии острого гипervитаминоза А эфиры ретинола могут составлять более 30% общего количества витамина А (62,82 мкмоль/л).

Витамин В₁₂ в сыворотке крови

Референтные величины концентрации витамина В₁₂ в сыворотке крови: у новорождённых — 160–1300 пг/мл, у взрослых — 200–835 пг/мл (средние значения 300–400 пг/мл).

Витамин В₁₂ (цианкобаламин) необходим для нормального созревания эритроцитов. Он выполняет функцию кофермента при синтезе нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и метионина из гомоцистеина. Метионин необходим для превращения фолиевой кислоты в фолиновую, которая обеспечивает нормобластический тип кроветворения. Кроме того, витамин В₁₂ обеспечивает синтез ЛП в миелиновой ткани и глутатиона. Поэтому дефицит витамина В₁₂ сопровождается развитием мегалобластической анемии, нейтропении и неврологических расстройств (фуникулярный миелоз). Иммунодефицит при недостаточности витамина В₁₂ связан с образованием гиперсегментированных нейтрофилов, отличающихся сниженной активностью кислородзависимого механизма бактерицидности, который необходим для уничтожения внутриклеточных бактерий и вирусов.

К витаминам группы B_{12} относятся несколько кобаламинов, содержащихся исключительно в продуктах животного происхождения. Алиментарную недостаточность витамина B_{12} регистрируют редко. Всасывание витамина B_{12} происходит в дистальных отделах подвздошной кишки. Оно возможно только после образования витамином комплекса с внутренним фактором — гликопротеином, секретируемым в желудке. Специфический белок-переносчик транскобаламин II осуществляет транспорт кобаламинов в плазме крови. Всасывание витамина зависит в норме от следующих факторов: секреции внутреннего фактора в желудке; целостности слизистой оболочки дистальных отделов подвздошной кишки; наличия в плазме транскобаламина II в достаточном количестве. Витамин B_{12} необходим для роста некоторых бактерий кишечника, которые препятствуют всасыванию этого витамина, конкурируя за него с клетками кишечника. Поэтому на всасывание витамина B_{12} может оказывать влияние и микрофлора кишечника.

Недостаточность витамина B_{12} в организме, как и фолиевой кислоты, вызывает мегалобластическую анемию. При истинной пернициозной анемии нарушение всасывания витамина B_{12} обусловлено наличием АТ к внутреннему фактору. В отличие от дефицита фолиевой кислоты, при недостаточности витамина B_{12} возможна дегенерация спинного мозга. Хотя проявления мегалобластической анемии при недостаточности витамина B_{12} могут быть устранены фолиевой кислотой, этот препарат никогда не следует назначать при пернициозной анемии, поскольку он не только не улучшает состояние больных с неврологическими расстройствами, но даже может его усугубить. Определение концентрации витамина B_{12} используют в диагностике макроцитарных и мегалобластических анемий. Следует иметь в виду, что дефицит витамина B_{12} развивается медленно, в течение многих лет (после гастроэктомии — до 12 лет). Изменения содержания витамина B_{12} при различных заболеваниях и патологических состояниях отражены в табл. 4-33.

Таблица 4-33. Заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови

Увеличение концентрации витамина B_{12}	Снижение концентрации витамина B_{12}
Острый гепатит	Мегалобластная анемия
Печёночная кома	Болезнь Аддисона–Бирмера
Хронические заболевания печени (цирроз печени)	Состояние после резекции ЖКТ
Острый и хронический миелолейкоз	Хронические воспалительные заболевания и анатомические пороки тонкой кишки
Эритромиелоз	Глистная инвазия
Моноцитарный лейкоз	Алкоголизм
Лимфолейкоз	Алиментарный дефицит B_{12}
Метастазы рака в печень	Облучение тонкой кишки
	Атрофический гастрит
	Нарушение всасывания
	Дефицит витамина в пище (вегетарианцы)
	Беременность
	Приём цитостатиков, аminosалициловой кислоты, аминогликозидов, аскорбиновой кислоты, фенитоина, фенобарбитала

Фолиевая кислота в сыворотке крови

Референтные величины концентрации фолиевой кислоты у взрослых: в сыворотке крови — 7–45 нмоль/л (3–20 нг/мл); в эритроцитах — 376–1450 нмоль/л (166–640 нг/мл).

Фолиевая кислота относится к водорастворимым витаминам группы В и представляет собой производное птеридина. Организм человека обеспечивается фолиевой кислотой за счёт её эндогенного синтеза микрофлорой кишечника и употребления с пищей. В пище фолиевая кислота присутствует в виде фолиевого полиглутамата и других солей фолиевой кислоты (фолатов). Витамин всасывается после гидролиза, восстановления и метилирования в ЖКТ. Среднесуточное потребление фолиевой кислоты обычно составляет 500–700 мкг фолатов в сутки. Из этого количества 50–200 мкг фолатов обычно всасывается в ЖКТ, в зависимости от метаболической потребности (у беременных до 300–400 мкг). В организме фолиевая кислота восстанавливается до тетрагидрофолиевой кислоты (для этого необходимо присутствие витамина В₁₂), которая является коферментом, участвующим в различных метаболических процессах. Обычно 5–20 мг (до 75%) фолатов накапливается в печени и других тканях. Фолаты выводятся из организма с мочой и калом, а также подвергаются метаболизму, поэтому их концентрация в сыворотке крови снижается в течение нескольких дней после прекращения поступления с пищей.

Основные источники фолатов для человека — дрожжи, капуста, морковь, помидоры, грибы, салат, шпинат, лук, печень, почки, яичный желток, сыр. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 0,2 мг. Она увеличивается при беременности, в период кормления грудью, при тяжёлом физическом труде, недостатке белка в рационе, приёме больших доз витамина С (2 г и более).

Наличие в молекулах активного метаболита фолиевой кислоты — тетрагидрофолата — подвижных атомов водорода обуславливает его участие в качестве донора в ряде окислительно-восстановительных реакций. Он принимает участие в синтезе пуринов, пиримидинов, метионина, взаимопревращениях серина и глицина, тем самым регулирует обмен протеинов. Фолаты необходимы для поддержания нормального эритропоэза, синтеза нуклеопротеинов, размножения клеток, обеспечения свёртываемости крови, предупреждения атеросклероза.

Поскольку запасы фолатов в организме ограничены, а суточная потребность высока, то дефицит фолиевой кислоты и мегалобластная анемия могут развиваться через 1–6 мес после прекращения поступления фолиевой кислоты. Для дефицита фолиевой кислоты характерна следующая последовательность событий: в течение первых 3 нед отмечается снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови, спустя примерно 11 нед при исследовании мазка крови выявляют гиперсегментацию ядер нейтрофилов, базофилов, эозинофилов (показатель дефицита фолиевой кислоты и достоверный предиктор мегалобластного кроветворения), несколько позже обнаруживают снижение концентрации витамина в эритроцитах (17 нед), макрооалцитоз эритроцитов (18 нед), мегалобластное кроветворение в красном костном мозге (19 нед), развёрнутая клиническая картина мегалобластной анемии развивается через 19–20 нед.

Концентрация фолиевой кислоты в эритроцитах — более точный показатель её запасов в организме, чем содержание в сыворотке, поскольку не зависит от поступления витамина с пищей в последние дни. Тем не менее мегалобластная анемия может развиться и при нормальном содержании фолиевой кислоты в эритроцитах и сыворотке крови (например, лишь у 50% беременных с мегалобластной анемией концентрация фолатов в эритроцитах снижена).

Недостаточность фолиевой кислоты — одна из самых распространённых форм дефицита витаминов, возникающая при недостаточном поступлении её в организм, синдроме мальабсорбции, алкоголизме, гипертиреозе у детей, цинге, дефиците витаминов B_{12} и С, заболеваниях печени, болезни Крона, язвенном колите, злокачественных новообразованиях, миелопролиферативных заболеваниях, сепсисе, гемолитических и сидеробластной анемиях, острых воспалительных заболеваниях (особенно кожи), беременности.

Приём больших доз витамина С (более 2 г) увеличивает выведение фолиевой кислоты из организма (необходимо увеличить суточное потребление фолиевой кислоты).

Электролитный баланс

Нарушения баланса катионов и анионов, выполняющих важные функции, вызывают значительные изменения в функционировании жизненно важных органов. Снижение или увеличение содержания воды и электролитов в организме приводит к развитию тяжёлых состояний, ставящих под угрозу жизнедеятельность клетки.

Калий в сыворотке крови

Референтные величины концентрации калия в сыворотке крови — 3,5–5 ммоль/л (мэкв/л).

В организме здорового человека с массой тела 70 кг содержится 3150 ммоль калия (45 ммоль/кг у мужчин и 35 ммоль/кг у женщин). Всего 50–60 ммоль калия находится во внеклеточном пространстве, остальное его количество распределено в клеточном пространстве. Суточное потребление калия составляет 60–100 ммоль. Почти такое же количество выделяется с мочой, и очень немного (2%) выводится с каловыми массами. В норме почка выделяет калий со скоростью до 6 ммоль/(кг·сут). Концентрация калия в сыворотке крови — показатель его общего содержания в организме, однако на его распределение между клетками и внеклеточной жидкостью могут влиять различные факторы (нарушение КОС, повышение внеклеточной осмолярности, дефицит инсулина). Так, при сдвиге pH на 0,1 следует ожидать изменения концентрации калия на 0,1–0,7 ммоль/л в противоположном направлении.

Калий играет важнейшую роль в процессах сокращения мышц, деятельности сердца, проведении нервных импульсов, ферментных процессах и обмене веществ.

При оценке состояния электролитного баланса имеют значение лишь очень низкие и очень высокие показатели концентрации калия, выходящие за рамки нормы. В клинических условиях гипокалиемией считают концентрацию калия ниже 3,5 ммоль/л, гиперкалиемией — выше 5 ммоль/л.

ГИПОКАЛИЕМИЯ

При нормальном рН крови нормальная концентрация калия в сыворотке может скрывать фактически существующий общий дефицит его в организме (вплоть до 200 ммоль). Снижение концентрации калия в сыворотке крови на каждый 1 ммоль/л соответствует, как правило, общему дефициту на уровне примерно 350 ммоль. Концентрация калия в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л указывает на общий его дефицит в организме, превышающий 1000 ммоль. К гипокалиемии приводят следующие ситуации.

- Потеря жидкостей ЖКТ, сопутствующая потеря хлоридов углубляет метаболический алкалоз.
- Длительное лечение осмотическими диуретиками или салуретиками (маннитол, фуросемид), а также диабетическая глюкозурия.
- Стрессовые состояния, сопровождающиеся повышенной активностью надпочечников, болезнь Кушинга.
- Уменьшение потребления калия в послеоперационный и посттравматический периоды в сочетании с задержкой натрия в организме (ятрогенная гипокалиемия).
- Продолжительный ацидоз или алкалоз, в результате которых нарушается функция почек и возникает калийурия.
- Предшествующий дефицит калия, вызванный тяжёлым хроническим заболеванием и усиленный послеоперационным периодом.
- Длительное применение ГК.
- Дилуционная гипокалиемия в фазе регидратации после острой или хронической дегидратации.
- ХПН.
- Синдром Барттера.
- Низкорениновый гиперальдостеронизм.

В основе всех приведённых причин гипокалиемии лежат четыре основных механизма: уменьшенное потребление калия, усиленный переход калия из внеклеточной жидкости внутрь клетки, уменьшенный выход калия из клетки и увеличенная потеря калия. Тем не менее основной механизм гипокалиемии — повышенная потеря калия, которая происходит двумя путями — через ЖКТ и почки (гипокалиемия «истощения»). Кишечные и жёлчные свищи, а также обширные ожоги — два второстепенных пути потери калия. Наиболее массивные потери калия происходят при многократной рвоте (в связи с этим у больных с ОПН гиперкалиемия часто отсутствует), кишечной непроходимости, а также при всех заболеваниях, сопровождающихся диареей.

Основные причины усиленного перехода калия из внеклеточного пространства внутрь клетки включают введение инсулина (или наличие инсулиномы), тиреотоксикоз, алкалоз. Гипокалиемия, связанная с алкалозом, обусловлена, во-первых, тем, что калий переходит из внеклеточной жидкости (плазмы) во внутриклеточную в обмен на ионы водорода, поступающие для снижения рН крови; во-вторых, происходит усиленная экскреция калия с мочой, при этом калий теряется, а ионы водорода реабсорбируются для коррекции алкалоза.

Уменьшение потребления калия возможно у пациентов с пониженным питанием (при алкоголизме, анорексии), а также при длительном внутривенном введении не содержащих калий растворов.

Симптомы недостаточности калия — тошнота, рвота, мышечная слабость (в том числе дыхательной мускулатуры — поверхностное дыхание), атония кишечника и мочевого пузыря, сердечная слабость. При концентрации калия в сыворотке крови ниже 3 ммоль/л на ЭКГ отмечают изменения, свидетельствующие о нарушении и ослаблении возбудимости и проводимости в сердечной мышце. В ряде случаев зависимости между концентрацией калия в крови и возникновением таких серьёзных последствий, как нарушение ритма сердца, не прослеживают.

Гиперкалиемия

К гиперкалиемии могут привести:

- понижение экскреции калия почками при ОПН и ХПН, а также окклюзия почечных сосудов;
- острая дегидратация;
- обширные травмы, ожоги или крупные операции, особенно на фоне предшествующих тяжёлых заболеваний;
- тяжёлый метаболический ацидоз и шок;
- хроническая надпочечниковая недостаточность (гипоальдостеронизм);
- быстрая инфузия концентрированного раствора калия, содержащего более 50 ммоль/л калия (приблизительно 0,4% раствор хлорида калия);
- олигурия или анурия любого происхождения;
- диабетическая кома до начала инсулинотерапии;
- назначение калийсберегающих диуретиков, например триамтерена, спиронолактона.

В основе приведённых причин гиперкалиемии лежат три основных механизма: усиленное потребление калия, переход калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство и уменьшение его потерь.

Усиленное потребление калия обычно только способствует развитию гиперкалиемии. Наиболее часто это носит ятрогенный характер (у пациентов, получающих внутривенные вливания растворов с высоким содержанием калия, и/или у пациентов с нарушениями функции почек). К этой группе причин также относятся диеты с высоким содержанием калия, бесконтрольное применение калиевой соли пенициллина в больших дозах.

Патогенетический механизм, связанный с усиленным переходом калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство, имеет место при ацидозе, синдроме длительного сдавления, тканевой гипоксии, недостатке инсулина и при передозировке сердечных гликозидов.

Псевдогиперкалиемия может быть обусловлена гемолизом при взятии крови на анализ (наложение жгута более 2 мин). Если кровь берут в стеклянную пробирку, то такие изменения могут быть обнаружены в 20% образцов крови. При лейкоцитозе (более $50 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитозе ($1000 \times 10^9/\text{л}$) также возможна псевдогиперкалиемия вследствие высвобождения калия во время свёртывания крови в пробирке.

Потери калия уменьшаются при почечной недостаточности, гипоальдостеронизме, приёме диуретиков, блокирующих секрецию калия дистальными канальцами, и при первичных дефектах тубулярной секреции калия почками. Гепарин, назначаемый даже в низких дозах, частично блокирует синтез альдостерона и может вызвать гиперкалиемию (вероятно, вследствие нарушения чувствительности канальцев к альдостерону).

Особенно высокое содержание калия наблюдают при ОПН, в частности при некронефрозах, вызванных отравлениями и синдромом длительного сдавления, что обуславливается резким снижением (до практически полного прекращения) ренальной экскреции калия, ацидозом, усиленным катаболизмом белка, гемолизом, а при синдроме длительного сдавления — повреждениями мышечной ткани. При этом содержание калия в крови может достигать 7–9,7 ммоль/л. Важное значение в клинической практике имеет динамика повышения калия в крови у больных с ОПН. В неосложнённых случаях ОПН концентрация калия в плазме крови возрастает на 0,3–0,5 ммоль/(л·сут), после травмы или сложной операции — на 1–2 ммоль/(л·сут), однако возможен и очень быстрый её подъём. Поэтому контроль за динамикой калиемии у больных с ОПН имеет большое значение; его следует проводить не реже 1 раза в сутки, а в осложнённых случаях ещё чаще.

Гиперкалиемия клинически проявляется парестезиями, сердечными аритмиями. Угрожающие симптомы калиевой интоксикации включают коллапс, брадикардию, помрачение сознания. Изменения на ЭКГ возникают при концентрации калия выше 7 ммоль/л, а при увеличении концентрации его до 10 ммоль/л наступает внутрижелудочковая блокада с мерцанием желудочков, при концентрации 13 ммоль/л сердце останавливается в диастоле. По мере возрастания содержания калия в сыворотке крови постепенно меняется характер ЭКГ. Сначала появляются высокие заострённые зубцы Т. Затем развивается депрессия сегмента ST, атриовентрикулярная блокада I степени и расширение комплекса QRS. Наконец, вследствие дальнейшего расширения комплекса QRS и его слияния с зубцом Т формируется двухфазная кривая, указывающая на приближающуюся асистолию желудочков. Скорость таких изменений непредсказуема, и от начальных изменений ЭКГ до опасных нарушений проводимости или аритмий иногда проходят считанные минуты.

Натрий в сыворотке крови

Референтные величины концентрации натрия в сыворотке крови — 135–145 ммоль/л (мэкв/л).

В организме здорового человека с массой тела 70 кг содержится 3500 ммоль или 150 г натрия. 20% этого количества сконцентрировано в костях и непосредственного участия в метаболизме не принимает. Самая большая часть натрия почти полностью находится в жидкости внеклеточного пространства. Натрий — основной катион внеклеточной жидкости, где его концентрация в 6–10 раз выше, чем внутри клеток. Физиологическое значение натрия заключается в поддержании осмотического давления и рН во внутри- и внеклеточных пространствах, он влияет на процессы нервной деятельности, на состояние мышечной и сердечно-сосудистой системы и способность тканевых коллоидов к «набуханию».

Натрий экскретируется почками (с мочой), ЖКТ (с калом) и кожей (с потом). Выделение натрия почками колеблется в широком диапазоне: 1–150 ммоль/сут. С калом теряется 1–10 ммоль/сутки. Концентрация натрия в поте составляет 15–70 ммоль/л.

Почечный механизм регуляции натрия — самый важный фактор в поддержании его нормальной концентрации в плазме крови. Многие причины гипонатриемии и/или гипернатриемии связаны с нарушением функции почек.

Значительное увеличение или уменьшение содержания натрия в сыворотке крови наступает вследствие непропорциональных потерь воды и солей. При этих состояниях может возникнуть необходимость в неотложной помощи.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Гипонатриемия — снижение концентрации натрия в плазме крови менее 135 ммоль/л. Различают четыре вида гипонатриемии.

- Эуволемическая гипонатриемия (объём циркулирующей крови и плазмы в нормальных пределах, объём внеклеточной жидкости и общее содержание натрия в пределах нормы).
- Гиповолевическая гипонатриемия (дефицит объёма циркулирующей крови; снижение содержания натрия и внеклеточной жидкости, причём дефицит натрия превышает дефицит воды).
- Гиперволевическая гипонатриемия (увеличение объёма циркулирующей крови; общее содержание натрия и объём внеклеточной жидкости увеличены, но воды в большей степени, чем натрия).
- Ложная (изоосмолярная гипонатриемия), или псевдогипонатриемия (ложные результаты лабораторных анализов).

При **эуволемической гипонатриемии** у больных отсутствуют как признаки дефицита внеклеточной жидкости и объёма циркулирующей крови, так и периферические отёки, то есть признаки задержки воды в интерстициальном пространстве, однако общее количество воды в организме обычно повышено на 3–5 л. Это наиболее частый вид диснатриемии у госпитализированных больных.

Основная причина эуволемической гипонатриемии — синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ), то есть состояние, характеризующееся постоянным автономным высвобождением АДГ или усиленной реакцией почек на АДГ в крови. Избыток воды в организме никогда не возникает как результат её избыточного употребления до тех пор, пока не нарушена регуляция водного баланса. АДГ принадлежит ведущая роль в регуляции обмена натрия. В норме АДГ секретируется при высокой осмолярности плазмы. Его секреция приводит к увеличению канальцевой реабсорбции воды, в результате чего осмолярность плазмы снижается и секреция АДГ ингибируется. Секрецию АДГ считают неадекватной, когда она не прекращается несмотря на низкую осмолярность плазмы (280 мосм/л).

При эуволемической гипонатриемии в результате действия АДГ на клетки собирательных канальцев увеличивается осмолярность конечной мочи и концентрация в ней натрия становится больше, чем 20 ммоль/л.

Гипотиреоз может сопровождаться гипонатриемией. В результате недостатка тиреоидных гормонов (T_4 , T_3) снижается сердечный выброс и клубочковая фильтрация. Снижение сердечного выброса приводит к неосмотической стимуляции секреции АДГ и ослаблению клубочковой фильтрации. В результате экскреция свободной воды падает и развивается гипонатриемия. Назначение препаратов T_4 приводит к устранению гипонатриемии.

Аналогичные механизмы задействованы при первичной или вторичной глюкокортикоидной недостаточности надпочечников.

Применение с лечебными целями аналогов АДГ или ЛС, стимулирующих секрецию или потенцирующих действие вазопрессина, также может приводить к развитию гипонатриемии.

Гиповолемическая гипонатриемия возможна у пациентов с большой потерей воды и электролитов или при вливании гипотонических растворов. Патогенетические механизмы гиповолемической гипонатриемии связаны с неосмотической стимуляцией секреции АДГ. Уменьшение объема циркулирующей крови вследствие потерь воды воспринимается барорецепторами дуги аорты, каротидных синусов и левого предсердия и поддерживает секрецию АДГ на высоком уровне, несмотря на гипоосмолярное состояние плазмы крови.

Гиповолемическая гипонатриемия может быть разделена на два вида: с избыточной потерей натрия с мочой и внепочечной потерей натрия. Среди основных причин гипонатриемии истощения, связанной с потерей через почки, выделяют следующие.

- Форсированный диурез:
 - приём диуретиков;
 - осмотический диурез;
 - сахарный диабет с глюкозурией;
 - гиперкальциурия;
 - введение контрастных веществ при рентгенологических исследованиях.
- Заболевания почек:
 - ХПН;
 - острый и хронический пиелонефрит;
 - обтурация мочевыводящих путей;
 - поликистоз почек;
 - канальцевый ацидоз;
 - применение антибиотиков группы аминогликозидов (гентамицина).
- Недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона).

Внепочечные потери натрия связаны с болезнями ЖКТ (рвота, фистула тонкой кишки, илеостомы, билиарная фистула, хроническая диарея и др.). Избыточные потери натрия через кожу возможны обильном потении, например, при работе в жарких помещениях, в жарком климате, при замедленном заживлении ожогов. В таких условиях концентрация натрия в моче составляет менее 20 ммоль/л.

При низкой секреции альдостерона и обладающего свойствами минералокортикоида кортизола вследствие снижения реабсорбции натрия в нефронах увеличивается осмотический клиренс и падает водный диурез. Это приводит к снижению концентрации натрия в организме, тем самым вызывая дефицит объемов интерстициальной жидкости и циркулирующей крови. Одновременное падение водного диуреза вызывает гипонатриемию. Гиповолемия и падение минутного объема кровообращения снижают СКФ, которая также ведёт к гипонатриемии за счёт стимуляции секреции АДГ.

При неконтролируемом сахарном диабете повышается осмолярность плазмы крови (вследствие увеличения концентрации глюкозы), что приводит к переходу воды из клеточной жидкости во внеклеточную жидкость (кровь) и, соответственно, к гипонатриемии. Содержание натрия в крови снижается на 1,6 ммоль/л при повышении концентрации глюкозы на 5,6 ммоль/л (на 2 ммоль/л у больных с гиповолемией).

Гиперводемическая гипонатриемия возникает в результате патологического «наводнения» интерстициального пространства, которое обуславлива-

ют застойная сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени и другие состояния. Общее содержание в организме воды растёт в большей степени, чем содержание в нём натрия. В результате развивается гиперволемическая гипонатриемия.

Ложная, или псевдогипонатриемия возможна в том случае, когда концентрация натрия в плазме не уменьшена, но при проведении исследования была допущена ошибка. Это может произойти при высокой гиперлипидемии, гиперпротеинемии (общий белок выше 100 г/л) и гипергликемии. В таких ситуациях повышается неводная, не содержащая натрия фракция плазмы (в норме 5–7% её объёма). Поэтому для правильного определения концентрации натрия в плазме лучше применять ионоселективные анализаторы, более точно отражающие реальную концентрацию натрия. Осмолярность плазмы при псевдогипонатриемии в пределах нормальных величин. Такая гипонатриемия коррекции не требует.

Снижение содержания натрия в плазме крови вследствие гиперлипидемии и гиперпротеинемии можно вычислить следующим образом: снижение Na (ммоль/л) = концентрация ТГ в плазме (г/л) × 0,002; снижение Na (ммоль/л) = количество общего белка в сыворотке свыше 80 г/л × 0,025.

У большинства пациентов с содержанием натрия в сыворотке крови выше 135 ммоль/л клинические симптомы отсутствуют. Когда концентрация натрия находится в диапазоне 125–130 ммоль/л преобладающие симптомы включают апатию, потерю аппетита, тошноту, рвоту. Симптомы со стороны нервной системы преобладают, когда содержание натрия становится ниже 125 ммоль/л, в основном они возникают из-за отёка мозга. Они включают головную боль, сонливость, обратимую атаксию, психозы, судороги, нарушения рефлексов, кому. Жажда у таких больных, как правило, не наблюдают. При концентрации натрия в сыворотке крови 115 ммоль/л и ниже у пациента появляются признаки спутанности сознания, он жалуется на усталость, головную боль, тошноту, рвоту, анорексию. При концентрации 110 ммоль/л нарушения сознания усиливаются и пациент падает в кому. Если это состояние своевременно не купируют, то развивается гиповолемический шок и наступает смерть.

ГИПЕРНАТРИЕМΙΑ

Гипернатриемия всегда сопряжена с гиперосмолярностью. Когда осмолярность плазмы становится выше 290 мосм/л, наблюдают увеличение секреции АДГ задней долей гипофиза. Снижение объёма внеклеточной жидкости усиливает эту реакцию, тогда как увеличение способно ослабить её. Реакция почек на АДГ направлена на сохранение свободной воды в организме и заключается в снижении диуреза.

Гипернатриемию (концентрацию натрия в сыворотке выше 150 ммоль/л) могут вызвать:

- дегидратация при водном истощении (повышенные потери воды через дыхательные пути во время отдыха, при лихорадке, трахеостоме, проведении искусственной вентиляции лёгких в условиях недостаточного увлажнения дыхательной смеси, использовании неувлажнённого кислорода, открытом лечении ожогов, длительном потоотделении без соответствующей водной компенсации); принято считать, что избыток

каждых 3 ммоль/л натрия в сыворотке сверх 145 ммоль/л означает дефицит 1 л внеклеточной воды;

- солевая перегрузка организма (кормление через зонд концентрированными смесями без соответствующего введения воды при длительном бессознательном состоянии, после операций на головном мозге, в связи с обструкцией пищевода, при питании через гастростому);
- несахарный диабет (снижение чувствительности рецепторов почек к АДГ);
- почечные заболевания, протекающие с олигурией;
- гиперальдостеронизм (избыточная секреция альдостерона аденомой или опухолью надпочечников).

Преимущественные потери воды по сравнению с натрием приводят к увеличению осмолярности плазмы и концентрации натрия, вследствие уменьшения объёма циркулирующей крови снижается кровоток в почках и стимулируется образование альдостерона, что приводит к задержке натрия в организме. В то же время гиперосмолярность стимулирует секрецию АДГ и уменьшает выведение воды с мочой. Истощение водных резервов быстро восстанавливается, если в организм поступает достаточное количество воды.

В зависимости от нарушений водного баланса, которые всегда сопровождают гипернатриемию, выделяют следующие её формы:

- гиповолемическую гипернатриемию;
- эуволемическую (нормоволемическую) гипернатриемию;
- гипervолемическую гипернатриемию.

Гиповолемическая гипернатриемия может возникнуть в результате преобладающей потери воды по сравнению с потерями натрия. Потеря натрия с любой жидкостью тела, за исключением кишечного и панкреатического сока, приводит к гипернатриемии (общее содержание натрия в организме снижается). К последствиям потери гипотонической жидкости можно отнести гиповолемию (обусловлена потерей натрия) и повышенное осмотическое давление жидкостей тела (вследствие утраты свободной жидкости). Гиповолемия — серьёзное осложнение, которое может привести к гиповолемическому шоку.

Эуволемическая гипернатриемия возникает при несахарном диабете и потерях воды через кожу и дыхательные пути. Потери воды без потерь натрия не приводят к снижению объёма жидкости во внутрисосудистом русле. Кроме того, гипернатриемия не развивается, если не снижается потребление воды пациентом.

Различают два основных варианта избыточного водного диуреза (эуволемической гипернатриемии) — центральный несахарный диабет и нефрогенный несахарный диабет.

У большинства пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием почек постепенно нарушается способность почек концентрировать мочу. При ХПН любой этиологии возможно развитие пониженной чувствительности к АДГ, что проявляется выделением гипотонической мочи. При лечении таких пациентов, которые ещё могут «образовывать» мочу, очень важно помнить, что потребление определённого количества жидкости для них необходимо, так как позволяет влиять на ежедневный осмоти-

ческий клиренс неинвазивным методом. Ограничение приёма жидкости у таких больных может привести к развитию гиповолемии.

Гиперволемическая гипернатриемия, как правило, развивается в результате введения гипертонических растворов (например, 3% раствор натрия хлорида), а также коррекции метаболического ацидоза с помощью внутривенных инфузий натрия гидрокарбоната.

Клинические проявления гипернатриемии как таковой — жажда, дрожь, раздражительность, атаксия, мышечные подёргивания, спутанность сознания, судорожные припадки и кома. Симптомы ярко выражены при резком повышении концентрации натрия в сыворотке крови.

Калий в моче

Референтные величины содержания калия в моче — 25–125 мэкв/сут (ммоль/сут).

Выделение калия почками подчинено сложным регулирующим системам. Калий не только фильтруется и реабсорбируется в почках, но и выделяется почечными канальцами.

Исследование калия в моче позволяет, с учётом величины диуреза, оценивать суточные потери этого электролита. Большое значение результаты этого исследования имеют для реанимационных больных в тяжёлом состоянии при оценке эффективности проводимой заместительной терапии препаратами калия.

Усиленное выделение калия с мочой наблюдают при рассасывании отёков, применении диуретиков, при хронических нефритах, сопровождающихся полиурией, при почечном и диабетическом ацидозах. Повышенное выделение калия с мочой наблюдают при недоедании, лихорадочных состояниях и интоксикациях, диабетической коме. Гиперфункция коры надпочечников с повышенной выработкой альдостерона сопровождается наиболее выраженным выделением калия, что получило название «калиевого диабета».

Количество калия в моче повышается при ренальной гипераминоацидурии, проксимальном тубулярном ацидозе, обусловленном дефектом проксимальных канальцев, метаболическом ацидозе, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, нефропатии, пиелонефрите, острым канальцевым некрозе, гиперальдостеронизме, синдроме Кушинга, синдроме Фанкони, алкалозе, введении мочегонных средств и др.

Экскреция калия с мочой снижается при гломерулонефрите, хроническом пиелонефрите, внепочечной уремии, гиперальдостеронизме (болезни Аддисона), ацидозе и гипоксии.

Определение содержания калия и натрия в моче играет важную роль в дифференциальной диагностике преренальной и ренальной форм ОПН. При преренальной форме ОПН почки на уменьшение перфузии крови отвечают усиленным сохранением натрия и воды. Сбережение натрия проявляется низким содержанием натрия в моче, а также увеличением коэффициента K/Na в моче в 2–2,5 раза (норма 0,2–0,6). Обратное отношение наблюдают при ренальной форме ОПН.

Для диагностики гиперкалиемии, обусловленной дефицитом альдостерона или резистентностью к нему, а также непочечными причинами, рассчитывают трансканальцевый калиевый градиент (ТКГ) — показатель сек-

реции калия дистальным нефроном: $\text{ТГК} = (\text{K}_\text{м}/\text{K}_\text{с}) \times (\text{Осм}_\text{с}/\text{Осм}_\text{м})$, где $\text{K}_\text{м}$ — концентрация калия в моче; $\text{K}_\text{с}$ — концентрация калия в сыворотке крови; $\text{Осм}_\text{с}$ — осмолярность сыворотки крови; $\text{Осм}_\text{м}$ — осмолярность мочи. В норме ТГК равен 6–12; если он выше 10, то дефицит альдостерона или резистентность к нему можно исключить и искать непочечную причину гиперкалиемии; величина ТГК менее 5 предполагает дефицит альдостерона или резистентность к нему. Величина ТГК выше 10 свидетельствует о гипоальдостеронизме, отсутствие изменений ТГК указывает на дефект (резистентность) почечных канальцев. Больные с таким дефектом резистентны к любым калийсберегающим диуретикам.

Натрий в моче

Референтные величины выделения натрия с мочой: мужчины — 40–220 мэкв/сут (ммоль/сут); женщины — 27–287 мэкв/сут (ммоль/сут).

Натрий из организма выделяется в основном через почки. Выделение натрия регулируют преимущественно гормоны коры надпочечников и задней доли гипофиза. В норме выделение натрия с мочой относительно равномерно на протяжении суток, в отличие от экскреции калия, которая имеет чёткий пик в утренние часы, соответственно возрастает и отношение K/Na , которое коррелирует с активностью ГК. Альдостерон вызывает задержку натрия в организме, увеличивая отношение K/Na мочи.

Натрий относится к пороговым веществам, и увеличение его концентрации в крови приводит к повышению его экскреции. Для суждения о балансе натрия в организме необходимо одновременно определять его содержание в крови и моче. В табл. 4-34 приведены состояния и заболевания, при которых выявляют снижение или повышение выделения натрия с мочой.

Таблица 4-34. Заболевания и состояния, при которых изменяется выделение натрия с мочой

Повышение выделения натрия	Понижение выделения натрия
Повышенное потребление натрия	Недостаточное потребление натрия
Постменструальный диурез	Предменструальная задержка натрия и воды
Нефрит с потерей солей	Гиперкортицизм
Надпочечниковая недостаточность	Внепочечная потеря натрия при адекватном приёме воды
Почечный канальцевый ацидоз (синдром Лайтвуда)	В течение первых 24–48 ч после операции (синдром стрессового диуреза)
Лечение диуретиками	Состояния с уменьшением СКФ, например, застойная сердечная недостаточность
Сахарный диабет	Острая олигурия и преренальная азотемия, в противоположность острому канальцевому некрозу с олигурией
Синдром неадекватной секреции АДГ	
Алкалоз	
Состояния, сопровождающиеся выделением щелочной мочи	

Исследование суточного выделения натрия по его концентрации в моче и величине диуреза позволяет оценивать основные физиологические потери натрия. Отношение Na/K мочи — косвенный показатель минералокортикоидной функции надпочечников и при внестрессовых состояниях составляет 3–3,3.

Общий и ионизированный кальций в сыворотке крови

Референтные величины концентрации общего кальция в сыворотке крови — 2,15–2,5 ммоль/л или 8,6–10 мг%; ионизированного кальция — 1,15–1,27 ммоль/л.

Физиологическое значение кальция заключается в уменьшении способности тканевых коллоидов связывать воду, снижении проницаемости тканевых мембран, участии в построении скелета и системе гемостаза, а также в нервно-мышечной деятельности. Он обладает способностью накапливаться в местах повреждения тканей различными патологическими процессами. Примерно 99% кальция находится в костях, остальное количество — главным образом во внеклеточной жидкости (почти исключительно в сыворотке крови). Приблизительно половина кальция сыворотки циркулирует в ионизированной (свободной) форме, другая половина — в комплексе, преимущественно с альбумином (40%) и в виде солей — фосфатов, цитрата (9%). Изменение содержания альбумина в сыворотке крови, особенно гипоальбуминемия, сказывается на общей концентрации кальция, не влияя на клинически более важный показатель — концентрацию ионизированного кальция. Можно рассчитать «скорректированную» общую концентрацию кальция в сыворотке при гипоальбуминемии по формуле: $\text{Ca(скорректированный)} = \text{Ca(измеренный)} + 0,02 \times (40 - \text{альбумин})$. Кальций, фиксированный в костной ткани, находится во взаимодействии с ионами сыворотки крови. Действуя как буферная система, депонированный кальций предотвращает колебания его содержания в сыворотке в больших диапазонах.

Метаболизм кальция регулируют паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и производные витамина D. ПТГ повышает концентрацию кальция в сыворотке крови, усиливая его вымывание из костей, реабсорбцию в почках и стимулируя превращение в них витамина D в активный метаболит кальцитриол. ПТГ также усиливает экскрецию фосфата почками. Уровень кальция в крови регулирует секрецию ПТГ по механизму отрицательной обратной связи: гипокальциемия стимулирует, а гиперкальциемия подавляет высвобождение ПТГ. Кальцитонин — физиологический антагонист ПТГ, он стимулирует выведение кальция почками. Метаболиты витамина D стимулируют всасывание кальция и фосфатов в кишечнике.

Содержание кальция в сыворотке крови изменяется при дисфункции паращитовидных и щитовидной желёз, новообразованиях различной локализации, особенно при метастазировании в кости, при почечной недостаточности. Вторичное вовлечение кальция в патологический процесс имеет место при патологии ЖКТ. Нередко гипо- и гиперкальциемия могут быть первичным проявлением патологического процесса.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Наиболее распространённая причина снижения общего кальция в сыворотке крови — гипоальбуминемия. Если содержание ионизированного кальция при этом находится в пределах нормы, то обмен кальция в орга-

низме не нарушен. Причины снижения сывороточной концентрации ионизированного кальция:

- почечная недостаточность;
- гипопаратиреоз (неизвестной этиологии или послеоперационный);
- тяжёлая гипомагниемия;
- гипермагниемия;
- острый панкреатит;
- некроз скелетных мышц;
- распад опухоли;
- авитаминоз D.

Низкую концентрацию кальция иногда наблюдают у больных в тяжёлом состоянии без видимых причин.

Клинические проявления гипокальциемии варьируют в зависимости от степени и темпа снижения уровня кальция. Повышенная возбудимость нервов и мышц приводит к парестезиям и тетании, включая тонические судороги мышц кистей и стоп. Положительные симптомы Труссо и Хвостека указывают на латентную тетанию. Тяжёлая гипокальциемия вызывает сонливость, спутанность сознания, редко — спазм гортани, судороги и обратимую сердечную недостаточность. На ЭКГ удлинён интервал QT.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемия — почти всегда результат повышенного поступления кальция в кровь из резорбируемой костной ткани или из пищи в условиях снижения его почечного клиренса. Более 90% случаев гиперкальциемии обусловлены первичным гиперпаратиреозом и злокачественными новообразованиями.

Первичный гиперпаратиреоз — основная причина гиперкальциемии у амбулаторных больных. Это весьма распространённая патология, особенно у пожилых женщин. Приблизительно 85% случаев гиперкальциемии обусловлены аденомой одной из паращитовидных желёз, 15% — гиперплазией всех четырёх желёз и 1% — карциномой паращитовидной железы. Обычно гиперкальциемия протекает бессимптомно и её обнаруживают случайно при диспансерных обследованиях. Повышенное артериальное давление сопровождает 30–70% случаев первичного гиперпаратиреоза. В этих случаях лечение тиазидовыми диуретиками может маскировать гиперкальциемию.

Злокачественные новообразования — причина большинства случаев гиперкальциемии у госпитализированных больных и у лиц пожилого возраста. При этом действуют два главных механизма.

- Локальная остеолитическая гиперкальциемия, при которой продукты жизнедеятельности опухолевых клеток стимулируют локальную резорбцию кости остеокластами. Эта форма гиперкальциемии бывает только при обширном поражении костей опухолью; чаще всего при метастазах рака молочной железы, миеломной болезни и лимфоме.
- Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия, при которой опухолевые метаболиты оказывают общее действие, стимулируя резорбцию кости и снижая обычно экскрецию кальция. Гуморальную паранеопластическую гиперкальциемию чаще всего вызывают плоскоклеточный рак лёгких, опухоли головы и шеи, пищевода, карцинома почек, мочевого пузыря и яичников.

Другие причины гиперкальциемии наблюдают редко. Саркоидоз, туберкулёз, гистоплазмоз могут сопровождаться гиперкальциемией. Причина гиперкальциемии при этих заболеваниях — повышенная абсорбция кальция в тонкой кишке при усилении образования активной формы витамина D. Гиперкальциемия возможна в педиатрической практике, особенно в условиях недостаточного поступления витамина D. В этих ситуациях витаминотерапия способствует нормализации содержания в крови кальция и фосфора. Гиперкальциемия может быть следствием интоксикации витамином D.

Сравнение лабораторных признаков первичного гиперпаратиреоза, гуморальной паранеопластической гиперкальциемии и семейной доброкачественной гиперкальциемии приведено в табл. 4-35.

Таблица 4-35. Лабораторные признаки первичного гиперпаратиреоза, гуморальной паранеопластической гиперкальциемии и семейной доброкачественной гиперкальциемии [Лавин Н., 1999]

Показатель	Первичный гиперпаратиреоз	Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия	Семейная доброкачественная гиперкальциемия
Кальций в сыворотке крови	↑↑	↑↑	↑↑
ПТГ в сыворотке крови	↑↑	↓	Н или ↑
Фосфор в сыворотке крови	Н или ↓	↓	Н или ↓
Хлор в сыворотке крови	Н или ↑↑	Н или ↓	Н
Кальций в моче	Н или ↑↑	↑↑	↓
цАМФ в моче	↑↑	↑↑	Н или ↑
Кальцитриол в сыворотке крови	Н или ↑↑	↓	Н
Остеокальцин в сыворотке крови	Н или ↑↑	↓	Н

Примечание: ↑ — незначительное повышение; ↑↑ — существенное повышение; ↓ — снижение; Н — норма.

Частота гиперкальциемии при язвенной болезни выше, чем при других видах патологии. Длительная иммобилизация при болезни Педжета или сложных переломах сопровождается умеренными явлениями остеопороза и увеличением содержания кальция в крови. Стероидиндуцированную гиперкальциемию можно наблюдать при приёме андрогенов, эстрогенов и ГК. Длительное пребывание пациента в постели само по себе сопровождается гиперкальциемией. Клинические проявления панкреатита также связаны с нарушением метаболизма кальция. В первую неделю острого панкреатита возможно развитие гипокальциемии, которая позже может смениться гиперкальциемией.

Клинические проявления гиперкальциемии наблюдают при концентрации кальция в крови выше 3 ммоль/л, причём они более выражены при быстром развитии гиперкальциемии. К почечным проявлениям относятся полиурия и мочекаменная болезнь. Желудочно-кишечные нарушения включают анорексию, тошноту, рвоту и запор. Среди неврологических симптомов характерны слабость, утомляемость, спутанность сознания, ступор и кома. На ЭКГ — укорочение интервала QT. Если концентрация кальция в сыворотке крови превышает 3,75 ммоль/л, возможны почечная недостаточность и эктопическая кальцификация мягких тканей. Содержа-

ние сывороточного кальция ниже 3 ммоль/л соответствует лёгкой, а выше 3,38 ммоль/л — тяжёлой гиперкальциемии.

Основанием для исследования кальция в сыворотке крови считают мочекаменную болезнь, патологию костной ткани, артериальную гипертензию, подагру, миопатию, пептические язвы желудка, выраженную потерю массы тела, панкреатит. Исследования кальция проводят у пациентов с ОПН и ХПН, при гемодиализе и экстракорпоральных методах лечения. Мониторирование содержания кальция проводят в ходе больших оперативных вмешательств, особенно в условиях искусственного кровообращения. Исследование кальция в сыворотке крови показано также при почечной колике, гематурии, пиелонефрите.

Общий кальций в моче

При метаболическом равновесии суточное выведение кальция с мочой соответствует всасыванию кальция в кишечнике. Выведение кальция с мочой зависит от количества профильтровавшегося кальция в клубочках и канальцевой реабсорбции. Фильтруются в клубочках ионизированный кальций и кальций в комплексе с низкомолекулярными анионами (приблизительно 60% общего количества в сыворотке крови). Почки реабсорбируют 87–98% профильтрованного кальция. Реабсорбция кальция происходит пассивно во всём нефроне. Проксимальные извитые канальцы реабсорбируют 60%, петля Генле — 30%, дистальная часть нефрона — 10% кальция. Реабсорбцию кальция в дистальных канальцах почек стимулирует ПТГ. Для полного представления о метаболизме кальция в организме больного необходимо его исследование в моче. Референтные пределы выделения общего кальция с мочой в зависимости от диеты представлены в табл. 4-36 [Тиц У., 1986].

Таблица 4-36. Референтные пределы выделения общего кальция с мочой

Диета	Количество Са	
	мг/сут	ммоль/сут
Отсутствие кальция в диете	5–40	0,13–1
Потребление кальция ниже среднего уровня	50–150	1,25–3,75
Средний уровень потребления кальция (800 мг/сут или 20 ммоль/сут)	100–300	2,5–7,5

Нормальные механизмы гомеостаза кальция предотвращают гиперкальциемию путём увеличения выделения кальция с мочой. В связи с этим любое не связанное с почками повышение концентрации кальция в сыворотке крови вызывает увеличение фильтрации кальция и повышенное его выделение с мочой. Увеличение поступления натрия к петле Генле и дистальным почечным канальцам (например, при назначении фуросемида) также приводит к повышению экскреции кальция с мочой. К гиперкальциурии приводит нарушение реабсорбции кальция в любом отделе нефрона. Понимание этих механизмов имеет важное значение для лечения почечнокаменной болезни, связанной с гиперкальциурией.

Гиперкальциурия — выделение с мочой более 300 мг/сут кальция у мужчин и более 250 мг/сут у женщин, или более точно — выделение кальция с мочой в количестве более 4 мг/кг идеальной массы тела в сутки у любого пола.

На долю кальциевых камней приходится 70–80% всех почечных камней. Примерно у 40–50% больных с кальциевыми камнями наблюдают гиперкальцемию. У 40% этих больных выявляют идиопатическую гиперкальцемию, у 5% — первичный гиперпаратиреоз, у 3% — почечно-кальциевый ацидоз. Другие причины гиперкальцемии включают избыточное потребление витамина D, кальция и щелочей, саркоидоз, синдром Иценко–Кушинга, гипертиреоз, болезнь Педжета и иммобилизацию.

Повышенное выделение кальция с мочой наблюдают при гиперкальцемии, связанной со злокачественными новообразованиями, остеопорозе, дисфункции проксимальных канальцев, применении диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота).

Наиболее часто при почечнокаменной болезни выявляют идиопатическую гиперкальцемию. Это гетерогенное нарушение, связанное с повышенным выделением кальция с мочой при кишечной гиперабсорбции (абсорбтивная гиперкальцемию) или сниженной реабсорбцией кальция в почечных канальцах (потеря через почки). Абсорбтивная гиперкальцемию возможна при первичной кишечной аномалии с гиперабсорбцией из-за повышенной реактивности кишки на кальцитриол (тип I) или повышенного содержания кальцитриола в крови (тип II). Повышение концентрации кальцитриола может быть причиной потери фосфатов через почки, что в последующем вызовет уменьшение содержания неорганического фосфора в сыворотке крови, повышенную продукцию кальцитриола, усиление кишечной абсорбции кальция, повышенную концентрацию кальция в сыворотке и гиперкальцемию (тип III). Первичная потеря кальция через почки нарушает его реабсорбцию в канальцах и также может вызвать гиперкальцемию (почечная гиперкальцемию). Идиопатическая гиперкальцемию может быть наследственной. Изменение лабораторных показателей при различных типах идиопатической гиперкальцемии представлено в табл. 4-37.

Таблица 4-37. Изменение лабораторных показателей при различных типах идиопатической гиперкальцемии [МакДермот М.Т., 1998]

Лабораторный показатель	АбГ I типа	АбГ II типа	АбГ III типа	ПГ
Общий кальций в сыворотке крови	Норма	Норма	Норма	Норма
Неорганический фосфор в сыворотке крови	Норма	Норма	↓	Норма
ПТГ в сыворотке крови	Норма	Норма	Норма	↑
Кальций в суточной моче	↑	↑	↑	↑
(диета с включением 1 г кальция)				
Соотношение кальция и креатинина в моче (с введением 1 г кальция в качестве нагрузки)	↑	↑	↑	↑
Кальций в суточной моче (диета с включением 400 мг кальция)	↑	Норма	↑	↑
Содержание кальция в моче натошак	Норма	Норма	↑	↑

Примечание: АбГ — абсорбтивная гиперкальцемию; ПГ — почечная гиперкальцемию.

Концентрация неорганического фосфора в сыворотке понижена при абсорбтивной гиперкальциурии III типа в связи с первичной потерей фосфатов через почки. Концентрация ПТГ при почечной гиперкальциурии повышается, потому что первичное нарушение состоит в снижении реабсорбции кальция, которое вызывает относительную гипокальциемию и стимулирует выход ПТГ по принципу обратной отрицательной связи. При абсорбтивной гиперкальциурии II типа содержание кальция в суточной моче нормальное, как и у больных, находящихся на диете с ограничением кальция (400 мг в день), потому что абсорбционный избыток не столь значительный. Тем не менее количество кальция в суточной моче при ограничении потребления кальция при абсорбтивной гиперкальциурии I и III типа, почечной гиперкальциурии остаётся высоким. Нормальная суточная экскреция кальция с мочой при ограничении кальция в пище до 400 мг в день составляет менее 200 мг/сут. Концентрация кальция в моче натощак в норме менее 0,11 мг/100 мл СКФ. Нормальное соотношение кальция и креатинина в моче меньше 0,2 после приёма 1 г кальция в качестве нагрузки.

Установление типа идиопатической гиперкальциурии имеет важное значение для подбора адекватной медикаментозной терапии почечнокаменной болезни.

Гипокальциурия — снижение концентрации кальция в моче — возникает при нефритах, выраженном гипопаратиреозе, гиповитаминозе D, гипотиреозе.

Исследование кальция в моче имеет важнейшее значение для диагностики семейной гиперкальциемии–гипокальциурии, при которой выведение кальция с мочой меньше 5 ммоль/сут при наличии гиперкальциемии.

Неорганический фосфор в сыворотке крови

Фосфор в организме содержится в составе неорганических (фосфаты кальция, магния, калия и натрия) и органических (углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты и др.) соединений. Фосфор необходим для образования костей и клеточного энергетического обмена. Примерно 85% всего фосфора в организме находится в костях, большая часть остального количества — внутри клеток, и только 1% — во внеклеточной жидкости. Фосфаты представляют собой главный внутриклеточный анион. В клеточных элементах крови фосфор присутствует только в составе органических соединений, а в сыворотке крови, в основном, содержатся неорганические фосфаты, определение количества которых представляет наибольший интерес для клинициста. Помимо неорганического фосфора, концентрация которого в сыворотке и эритроцитах практически одинакова, в крови различают ещё фракцию кислоторастворимого фосфора и липидного фосфора. Примерно две трети всего кислоторастворимого фосфора крови входит в состав 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, количество которой увеличивается при всех заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; остальная часть представлена фосфором АТФ и АДФ. Большая часть липидного фосфора приходится на долю фосфатидилхолинов (лецитинов) и фосфатидилэтаноламинов (кефалинов). Примерно 40% не использованного организмом фосфора выводится с калом, а остальное — с мочой. Референтные величи-

ны содержания неорганического фосфора в сыворотке крови представлены в табл. 4-38 [Тиц У., 1986].

Таблица 4-38. Референтные величины концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови

Возраст	Концентрация фосфора в сыворотке крови	
	мг/дл	ммоль/л
24–48 ч	5,5–9,5	1,78–3,07
До 1 года	4,5–6,5	1,45–2,10
Дети	4,5–5,5	1,45–1,78
Взрослые	2,7–4,5	0,87–1,45
Старше 60 лет:		
мужчины	2,3–3,7	0,74–1,20
женщины	2,8–4,1	0,90–1,32

Роль фосфорных соединений заключается в том, что они служат пластическим материалом, участвуют в регуляции КОС и в различных процессах обмена углеводов, жиров и белков. Фосфор участвует в образовании нуклеиновых кислот, нуклеотидов, фосфолипидов и других соединений. Концентрация фосфора ниже 0,3 ммоль/л ведёт к нарушению энергетического обмена клеток.

Основными факторами, регулирующими фосфорный обмен, являются ПТГ, снижающий концентрацию фосфора в сыворотке крови посредством активации его выведения почками; 1,25-дигидроксихолекальциферол, повышающий её посредством активации всасывания фосфата в кишечнике; кальцитонин, оказывающий гипофосфатемический эффект; инсулин, понижающий концентрацию фосфора путём стимуляции его переноса в клетки. Обмен фосфора в организме тесно связан с обменом кальция, поэтому важное диагностическое значение имеет количественное соотношение кальция и неорганического фосфора в крови. В норме это соотношение у детей равно 1,9–2, а при рахите повышается до 3 и выше.

ГИПОФОСФАТЕМИЯ

Гипофосфатемия может возникать из-за нарушений всасывания фосфата в кишечнике, повышения его экскреции почками или перехода внутрь клеток. Тяжёлая гипофосфатемия (менее 1 мг% или менее 0,32 ммоль/л), как правило, указывает на снижение общего количества фосфора в организме и возникает при злоупотреблении алкоголем, респираторном алкалозе, нарушении всасывания в кишечнике, тяжёлых ожогах, лечении диабетического кетоацидоза, приёме средств, связывающих фосфат.

Умеренная гипофосфатемия (1–2,5 мг% или 0,32–0,80 ммоль/л) не всегда обусловлена истощением общих запасов фосфата. Кроме причин, перечисленных выше, её могут вызывать инфузия глюкозы; дефицит витамина D в пище или снижение его всасывания в кишечнике; повышенные потери фосфата через почки, что имеет место при гиперпаратиреозе, во время диуретической фазы острого тубулярного некроза, после пересадки почки, при наследственной гипофосфатемии, сцепленной с X-хромосомой, при

синдроме Фанкони, паранеопластической остеомалиции и при увеличении объёма внеклеточной жидкости.

В клинической практике реанимационных отделений внутривенные инфузии глюкозы — главная причина гипофосфатемии, причём снижение концентрации неорганического фосфора возникает через несколько суток. Гипофосфатемический эффект глюкозы обусловлен инсулином, способствующим транспорту глюкозы и фосфата через клеточные мембраны в печени и скелетных мышцах.

Дыхательный алкалоз, как причина гипофосфатемии, может иметь важное значение у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Механизм гипофосфатемии обусловлен повышением pH внутри клеток, что стимулирует гликолиз, а усиление фосфорилирования глюкозы способствует трансмембранному переносу фосфатных анионов.

У больных сепсисом концентрация неорганического фосфата в сыворотке крови снижается довольно рано, поэтому необъяснимое уменьшение содержания фосфата в крови всегда должно вызывать у клиницистов определённую настороженность, направленную на поиск инфекции.

Глюкозурия повышает экскрецию фосфатов с мочой, поэтому у больных с диабетическим кетоацидозом наблюдают их дефицит, несмотря на нормальное или даже повышенное содержание неорганического фосфора в сыворотке крови.

Клинические проявления гипофосфатемии наблюдают только при истощении общего запаса фосфата в организме и падении концентрации фосфата в сыворотке крови менее 1 мг% (менее 0,32 ммоль/л). Нарушения мышечной системы включают слабость, рабдомиолиз, сниженную функцию диафрагмы, дыхательную и застойную сердечную недостаточность. К неврологическим нарушениям относятся парестезии, дизартрия, спутанность сознания, ступор, судороги и кома. Редко отмечают гемолиз, тромбоцитопатию и метаболический ацидоз. При остром дефиците фосфатов снижается сократительная способность сердечной мышцы, а при хроническом развивается кардиомиопатия. Хроническая гипофосфатемия вызывает рахит у детей и остеомалицию у взрослых.

ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ

Гиперфосфатемия чаще всего обусловлена почечной недостаточностью, но она возможна и при гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизисе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе, а также после введения избытка фосфата (рис. 4-7). Гиперфосфатемия наблюдается при акромегалии, гипервитаминозе D, костных заболеваниях (множественная миелома, заживление переломов), сахарном диабете, болезни Иценко–Кушинга, некоторых случаях аддисоновой болезни, при гестозах, усиленной мышечной работе. Период заживления костных переломов сопровождается гиперфосфатемией, что считают благоприятным признаком. Гиперфосфатемия при нефритах и нефрозах 3,2–6,4 ммоль/л (10–20 мг%) — один из неблагоприятных прогностических признаков (заболевание часто сопровождается снижением щелочных резервов крови).

Клинические проявления гиперфосфатемии обусловлены гипокальциемией и эктопической кальцификацией мягких тканей, включая кровенос-

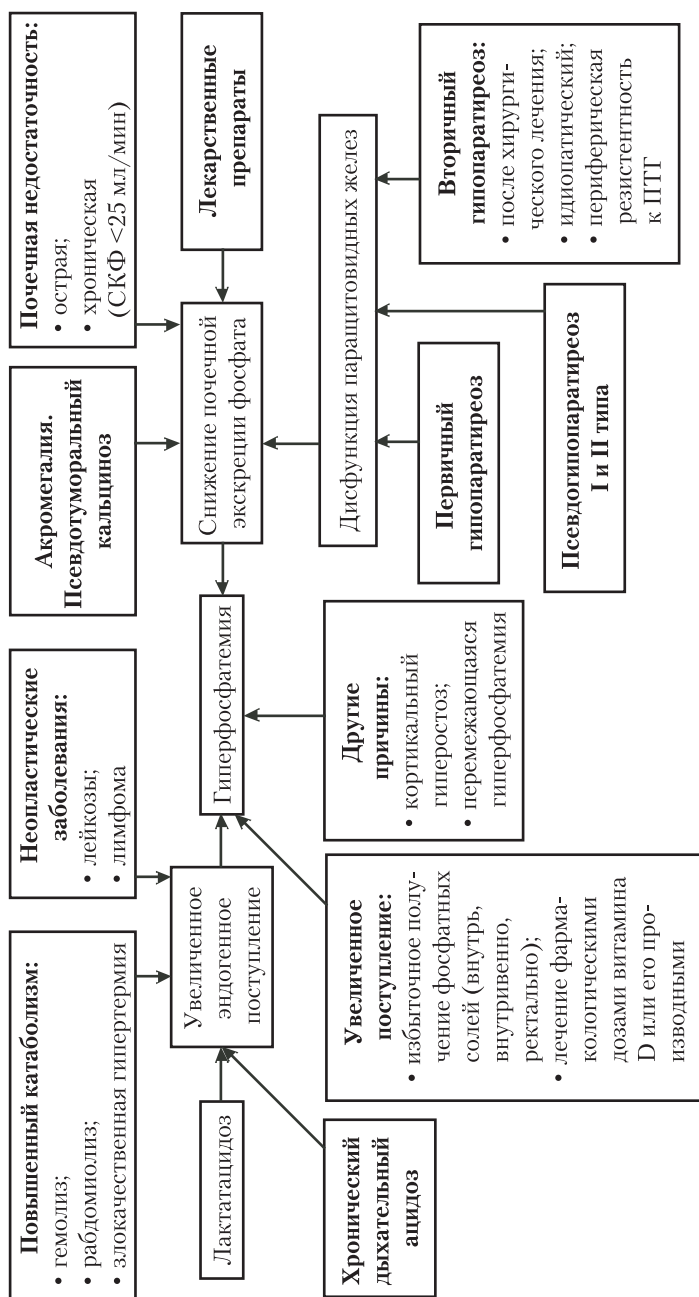


Рис. 4-7. Причины гиперфосфатемии

ные сосуды, роговицу, кожу, почки и периартикулярную ткань. Хроническая гиперфосфатемия способствует развитию почечной остео дистрофии.

Неорганический фосфор в моче

Референтные величины выделения неорганического фосфора с мочой у взрослых при диете без его ограничения составляют 0,4–1,3 г/сут (12,9–42,0 ммоль/сут).

Для диагностики нарушений обмена неорганического фосфора в организме одновременно определяют его содержание в сыворотке крови и моче.

Гипофосфатурия возможна при уменьшении секреции фосфатов в дистальных канальцах в случае гипопаратиреоза, паратиреоидэктомии, при ограничении количества клубочкового фильтрата, при таких заболеваниях, как рахит (при высоком содержании кальция в пище), остеопороз, ряд инфекционных заболеваний, острая жёлтая атрофия печени, акромегалия, при дефиците фосфора в пище, больших потерях фосфора через кишечник и/или нарушении его всасывания, например при энтероколитах. Снижение выделения фосфатов с мочой наблюдают при туберкулёзе, лихорадочных состояниях, при недостаточности функции почек.

Механизмы повышенного выделения фосфатов с мочой следующие.

- Фосфатурия почечного происхождения, обусловленная нарушением реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах почек, то есть при рахите, не поддающемся лечению витамином D, после трансплантации почки. Экскреция фосфора более 0,1 г/сутки при наличии гипофосфатемии указывает на избыточную потерю его почками.
- Фосфатурия внепочечного происхождения, обусловленная первичной гиперфункцией паращитовидных желёз, злокачественными опухолями костей с повышенным остеоллизом, рахитом, при повышенном распаде клеток (например, при лейкозах).

При рахите количество выделяемого с мочой фосфора увеличивается в 2–10 раз по сравнению с нормой. Наиболее выражена фосфатурия при так называемом фосфатном диабете. Наблюдающийся симптом рахита при этом заболевании не поддаётся терапии витамином D, массивная фосфатурия в этом случае служит важным признаком для постановки диагноза.

Магний в сыворотке крови

Магний — четвёртый по количеству элемент в организме человека после калия, натрия, кальция и второй по количеству элемент в клетке после калия. В организме человека содержится приблизительно 25 г магния, 60% его входит в состав костной ткани, а большая часть остального запаса находится в клетках. Лишь 1% всего магния содержится во внеклеточной жидкости. Приблизительно 75% магния сыворотки находится в ионизированной форме, 22% связано с альбумином и 3% — с глобулинами. Магний играет важную роль в функционировании нервно-мышечного аппарата. Самое большое содержание магния в миокарде. Физиологически магний является антагонистом кальция, его дефицит в сыворотке сопровождается увеличением содержания кальция. Чем выше метаболическая активность клетки, тем больше в ней магния. Концентрация ионизированного магния в клетке поддерживается на постоянном уровне даже при больших колеба-

ниях его во внеклеточной жидкости. Референтные величины содержания магния в сыворотке крови представлены в табл. 4-39 [Тиц У., 1997].

Таблица 4-39. Референтные величины концентрации магния в сыворотке крови

Возраст	Концентрация магния в сыворотке крови	
	мэкв/л	ммоль/л
Новорождённые	1,0–1,8	0,5–0,9
5 мес – 6 лет	1,32–1,88	0,71–0,95
6–12 лет	1,38–1,74	0,69–0,87
12–20 лет	1,35–1,77	0,67–0,89
Взрослые	1,3–2,1	0,65–1,05

Магний — кофактор ряда ферментативных реакций, он выступает в роли физиологического регулятора роста, поддерживая запас пуриновых и пиримидиновых оснований. Магний необходим на всех этапах синтеза белка.

Основной регулятор поддержания концентрации магния в сыворотке крови — почки. У здорового человека суточная экскреция магния составляет приблизительно 100 мг. При истощении запасов магния его экскреция снижается или прекращается совсем. Избыток магния быстро удаляется почками. Магний проходит через гломерулярную мембрану, 80% его реабсорбируется в проксимальных канальцах восходящего сегмента петли Генле. Большие дозы ПТГ способствуют снижению экскреции магния с мочой (такое же действие оказывают глюкагон и кальцитонин). Витамин D и его метаболиты повышают всасывание магния в тонкой кишке, но в меньшей степени, чем кальция.

Гипомагниемия возникает вследствие следующих причин.

- Пониженное всасывания магния в кишечнике из-за неполноценного питания, нарушения всасывания, продолжительной диареи. Таков механизм развития гипомагниемии при острой и хронической диспепсии, энтероколитах, язвенном колите, острой кишечной непроходимости, отёчном панкреатите, алкоголизме.
- Усиленная экскреция магния почками вследствие гиперкальциемии, осмотического диуреза или приёма таких препаратов, как петлевые диуретики, аминогликозиды, циклоспорин. Любые повреждения канальцев почек приводят к усилению экскреции магния с мочой. Примерно у 30% больных сахарным диабетом развивается гипомагниемия, но при тяжёлых формах заболевания её сложно выявить из-за снижения объёма внутрисосудистой жидкости. На фоне гипомагниемии сахарный диабет протекает тяжелее. Отношение Mg/креатинин в моче у больных сахарным диабетом увеличивается пропорционально тяжести клинического течения заболевания.

В клинической практике дефицит магния возникает чаще, чем его диагностируют (приблизительно у 10% стационарных больных).

Магний — один из регуляторов сосудистого тонуса, способствует дилатации сосудистой стенки. Низкая концентрация внеклеточного магния приводит к спазму сосудов или повышает их чувствительность к прессорным агентам. Внутриклеточное содержание магния коррелирует с величиной артериального давления у больных артериальной гипертензией. Действие

ряда препаратов, снижающих артериальное давление, реализуется через магний. Отмечено снижение содержания магния в миокарде у умерших от ИМ и в крови у больных с ИБС. Резкое падение концентрации магния в крови может быть одной из причин внезапной смерти.

Магний относится к гиполипидемическим агентам. Гипомагниемия способствует активации атеросклеротического процесса. Гиперлипидемия на фоне гипомагниемии способствует прогрессированию жировой инфильтрации печени. В условиях гипомагниемии снижается активность гепарин-зависимой липопроотеидлипазы и лецитинхолестерин-ацилтрансферазы. Нарушением клиренса ЛПНП в условиях недостатка магния объясняют развитие гиперлипидемии при сахарном диабете.

При дефиците магния повышается агрегация тромбоцитов, активируются процессы тромбообразования, поэтому магний считают природным антикоагулянтом.

Гипомагниемия — частое осложнение алкоголизма и алкогольной абстиненции. Гипомагниемия также сопровождается гипофосфатемией (тяжелый гиперпаратиреоз и тиреотоксикоз) и интоксикацию сердечными гликозидами.

При оценке результатов исследования магния в сыворотке крови всегда нужно помнить о «ложной» гипомагниемии, которая может быть при стрессе, острых инфекционных заболеваниях, гиповолемии.

Гипомагниемия часто вызывает гипокалиемию и гипокальциемию, что отражается на клинической картине. Неврологические нарушения включают сонливость, спутанность сознания, тремор, непроизвольные мышечные сокращения, атаксию, нистагм, тетанию и судорожные припадки. На ЭКГ отмечают удлинение интервалов PQ и QT. Иногда возникают предсердные и желудочковые аритмии, особенно у больных, получающих дигоксин.

Иногда выраженные нарушения сердечного ритма поддаются коррекции препаратами магния (при их внутривенном введении), даже в тех случаях, когда традиционная противоаритмическая терапия оказывается неэффективной.

Следует подчеркнуть, что выявить дефицит магния (как и его избыток) в организме довольно трудно, что обусловлено его низкой корреляцией с концентрацией магния в сыворотке крови.

Гипермагниемия возникает при почечной недостаточности, применении препаратов лития, гипотиреозе, лактацидозе, гепатитах, новообразованиях, применении препаратов магния на фоне недиагностированной почечной недостаточности. Клинические проявления обычно развиваются при концентрации магния в сыворотке крови более 4 мэкв/л. Нервно-мышечные нарушения включают арефлексию, сонливость, слабость, параличи и дыхательную недостаточность. К сердечно-сосудистым нарушениям относятся артериальная гипотензия, брадикардия, удлинение интервалов PQ, QRS и QT на ЭКГ, полная атриовентрикулярная блокада и асистолия. Связь клинических нарушений с концентрацией магния в сыворотке крови следующая:

- 5–10 мэкв/л — задержка проведения импульсов по проводящей системе сердца;
- 10–13 мэкв/л — утрата глубоких сухожильных рефлексов;
- 15 мэкв/л — паралич дыхания;
- более 25 мэкв/л — остановка сердца в фазе диастолы.

Хлориды в сыворотке крови

Референтные величины концентрации хлоридов в сыворотке крови — 98–107 мэкв/л (ммоль/л).

Общее содержание хлора в организме здорового человека с массой тела 70 кг составляет приблизительно 2000 ммоль, то есть 30 ммоль/кг. Хлор является главным внеклеточным катионом. В организме он находится преимущественно в ионизированном состоянии, в виде солей натрия, калия, кальция, магния и т.д. Хлор играет важную роль в поддержании кислотно-основного равновесия (между плазмой и эритроцитами), осмотического равновесия (между кровью и тканями), баланса воды в организме, активирует амилазу, участвует в образовании соляной кислоты желудочного сока.

В физиологических условиях изменения концентрации хлора вторичны по отношению к изменениям других электролитов и направлены в первую очередь на создание электронейтральности среды: если повышается содержание бикарбоната, то уменьшается содержание хлора; когда повышается натрий, то увеличивается хлор. Некомпенсированная гиперхлоремия приводит к метаболическому ацидозу. Хлориды из организма выводятся в основном с мочой (90%), а также с потом и калом. Обмен хлора регулируют гормоны коркового вещества надпочечников и щитовидной железы.

Нарушение обмена хлора ведёт к развитию отёков, недостаточной секреции желудочного сока. Резкое уменьшение содержания хлора в организме может привести к тяжёлому состоянию, вплоть до комы со смертельным исходом.

ГИПОХЛОРЕМИЯ

Гипохлоремию могут вызвать следующие заболевания и состояния.

- Повышенное выделение хлора с потом в условиях жаркого климата, при лихорадочных состояниях, сопровождающихся обильным потоотделением.
- Повышенное выделение хлора с калом при диареях.
- Повторная рвота в связи с дуоденальной язвой, высокой кишечной непроходимостью, стенозом привратника. В этих случаях играет роль как уменьшение поступления хлора в организм, так и его выделение с желудочным соком в рвотных массах.
- ХПН и ОПН, а также заболевания почек с выраженным нефротическим синдромом, из-за нарушения способности канальцев к реабсорбции хлора.
- Крупозная пневмония в разгар заболевания и некоторые другие инфекционные заболевания.
- Неконтролируемая диуретическая терапия (сочетается с гипонатриемией).
- Гипокалиемический метаболический алкалоз.
- Состояния после различных хирургических операций, если они сопровождаются послеоперационным ацидозом, при котором содержание углекислого газа в плазме увеличивается и хлор переходит в эритроциты.
- Диабетический ацидоз, который обычно сопровождается переходом хлора из крови в ткани.

- Почечный диабет, вследствие большой потери хлора с мочой.
- Заболевания надпочечников с нарушением образования минералокортикоидов.

ГИПЕРХЛОРЕМИЯ

Гиперхлоремии разделяют на абсолютные, развивающиеся при нарушении выделительной функции почек, и относительные, связанные с обезвоживанием организма и сгущением крови. При нефрозах, нефритах и особенно нефросклерозах наступает задержка солей в организме и развивается гиперхлоремия, из крови хлор переходит в экстрацеллюлярную жидкость, в клетки кожи, кости и другие ткани, вытесняя при этом другие ионы; в значительных количествах хлор начинает выводиться с потом. Недостаточное поступление воды в организм, диарея, рвота, потеря жидкостей и солей при ожогах могут привести к обезвоживанию организма и развитию относительной гиперхлоремии. При рвоте очень быстро относительная хлоремия переходит в гипохлоремию вследствие потери хлора организмом. Эти потери могут доходить до двух третей общего его содержания в организме.

Гиперхлоремия может иметь место при декомпенсации сердечно-сосудистой системы, при развитии отёков. Поступление с пищей больших количеств хлорида натрия также может привести к гиперхлоремии.

Кроме того, гиперхлоремия возможна при алкалозах, сопровождающихся снижением содержания углекислого газа в крови, что приводит к выходу хлора из эритроцитов в плазму, а также при рассасывании отёков, экссудатов и трансудатов.

Хлориды в моче

Количество хлора в моче зависит от его содержания в пище. У грудных детей с мочой выводится очень мало хлора, так как его содержание в грудном молоке низкое. Переход к смешанному питанию ведёт к значительному увеличению содержания хлора в моче. Его количество в моче увеличивается в соответствии со всё возрастающим употреблением поваренной соли. Приблизительно 90% хлоридов пищи выводится с мочой и лишь 6% — с потом. Референтные величины выделяемого с мочой хлора приведены в табл. 4-40.

Таблица 4-40. Референтные величины выделяемого с мочой хлора

Возраст	Количество хлора, мэкв/сут (ммоль/сут)
Дети до 1 года	2–10
Дети	15–40
Впоследствии	110–250

Гипохлорурия развивается вследствие выделения повышенного количества хлора с потом, рвотными массами и через кишечник. Гипохлорурия, как правило, сопровождает гипохлоремию при диарее и рвоте различной этиологии, при лихорадочных заболеваниях. При пневмониях в результате так называемой «сухой» задержки хлора (вследствие отдачи хлора тканям) его содержание в моче снижается. Сердечно-сосудистая декомпенсация с

развитием отёков, воспалительные выпоты, образование отёков при заболеваниях почек сопровождаются «влажной» задержкой хлора в организме (вследствие перехода хлора в экстрацеллюлярную жидкость), при этом также возникает гипохлорурия.

Нарушение процессов эндокринной регуляции водно-электролитного обмена с повышением функции коры надпочечников и гипофиза может сопровождаться гипохлорурией с явлениями гиперхлоремии в результате обратного всасывания хлора в почечных канальцах.

Гиперхлорурия как физиологическое явление возможна при значительном введении в организм хлорида натрия. Как патологическое явление гиперхлорурия возникает реже и сопровождает процессы рассасывания отёков, экссудатов и транссудатов, при этом она возникает одновременно с гиперхлоремией. Период выздоровления при инфекционных заболеваниях, пневмонии сопровождается отдачей хлоридов и гиперхлорурией.

Между содержанием хлора в крови и его выведением с мочой не существует прямой зависимости.

Определение содержания хлора в моче имеет важное диагностическое значение у реанимационных больных в тяжёлом состоянии. Особое значение это исследование имеет для установления причин развития метаболического алкалоза и возможности его коррекции введением хлора. Различают следующие виды метаболического алкалоза.

- Хлорид-чувствительный алкалоз с концентрацией хлоридов в моче ниже 10 ммоль/л — наиболее распространённая форма метаболического алкалоза, обычно он сопровождается снижением объёма внеклеточной жидкости. Может возникнуть при потерях хлора через ЖКТ (рвота, аспирация содержимого желудка, ворсинчатая аденома и врождённая хлоридорея) или при использовании диуретиков (из-за сопутствующего снижения объёма внеклеточной жидкости и гипокалиемии). Следует всегда учитывать, что введение большой дозы диуретиков способно даже повысить уровень хлора в моче; об этом надо помнить при оценке метаболического алкалоза и результатов определения хлора в моче. Постгиперкапнические состояния, обусловленные устойчивой почечной задержкой бикарбоната, избыточное введение бикарбоната или неоднократные переливания крови (перегрузка цитратом) также могут вызвать чувствительный к хлору метаболический алкалоз.
- Хлорид-резистентный алкалоз с содержанием хлора в моче выше 20 ммоль/л наблюдают гораздо реже. За исключением случаев синдрома Бартера и недостаточности магния в организме, при алкалозе этого типа обычно наблюдается артериальная гипертензия, а объём внеклеточной жидкости не снижен. Другие причины алкалоза данного типа — первичный альдостеронизм, синдром Кушинга, стеноз почечной артерии, синдром Лидлла, гиперкальциемия и тяжёлая гипокалиемия.

Медь в сыворотке крови

Медь — один из важнейших незаменимых микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности человека. В организме взрослого человека содержится 1,57–3,14 ммоль меди, причём половина этого количества приходится на мышцы и кости, 10% — на ткани печени. Суточная потребность

человека в меди составляет 1–2 мг. Ключевую роль в обмене меди играет печень. Референтные величины концентрации меди в сыворотке крови представлены в табл. 4-41 [Тиц У., 1997].

Таблица 4-41. Референтные величины концентрации меди в сыворотке крови

Возраст	Концентрация меди в сыворотке урови	
	мг/дл	мкмоль/л
Дети:	20–70	3,14–10,99
до 6 мес		
до 6 лет	90–190	14,3–29,83
до 12 лет	80–160	12,56–25,12
Взрослые:		
мужчины	70–140	10,99–21,98
женщины	80–155	12,56–24,34
в конце беременности	118–302	18,53–47,41

Большая часть поступающей в организм меди выделяется с калом, выделение с мочой весьма незначительно. Медь участвует в биохимических процессах как составная часть электронпереносящих белков, осуществляющих реакции окисления субстратов молекулярным кислородом. Ряд ферментов содержат до 4 ионов меди и более.

Важнейшую роль в обмене меди играет церулоплазмин — мультифункциональный белок, обладающий активностью феррооксидазы, аминоксидазы и, частично, супероксиддисмутазы. Медь в сыворотке крови присутствует исключительно в форме, связанной с церулоплазмином (95%) и альбумином (5%).

Медь обладает выраженным противовоспалительным свойством, смягчает проявление аутоиммунных заболеваний, таких, например, как ревматоидный артрит. Дефицит меди отражается и на липидном составе плазмы крови: повышается содержание ХС, ТГ и фосфолипидов за счёт угнетения липопротеинлипазы. Кроме этого, медь входит в состав апо-В и необходима для его перевода в растворимую форму, дефицит меди вызывает структурные изменения апо-В и тем самым затрудняет его связывание рецепторным белком. Недостаточность меди проявляется различными нарушениями метаболизма, которые представлены в табл. 4-42 и 4-43. Избыток меди в организме приводит к дефициту цинка и молибдена.

Недостаточное поступление меди в организм детей лежит в основе 3 клинических синдромов.

- Анемия (у грудных детей при их питании в основном сухим или свежим коровьим молоком), анорексия и низкое содержание меди в крови.
- Нейтропения, хроническая или перемежающаяся диарея, сниженные концентрация меди и активность церулоплазмينا в крови, нарушение кальцификации костей, анемия (вследствие нарушения использования железа ферритина).
- Синдром Менкеса (результат генетически обусловленного дефекта всасывания меди).

Таблица 4-42. Нарушения метаболизма при дефиците меди

Патология	Метаболический дефект	Недостаточность фермента
Ахромотрихия	Нарушение синтеза меланина	Тирозиназа
Нарушения формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена и эластина	Нарушение образования «сшивок» коллагеновых и эластических волокон	Аминооксидаза соединительной ткани (лизилоксидаза)
Поражение ЦНС	Гипоплазия миелина	Цитохром-С-оксидаза
Поражение ЦНС	Нарушение синтеза катехоламинов	Дофамин-β-гидроксилаза

Таблица 4-43. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка меди

Дефицит меди в организме	Избыток меди в организме
Наследственные формы гипо- и дискупреоза: болезнь Менкеса (болезнь «курчавых волос» с тяжёлым поражением ЦНС); синдром Марфана (аномалии скелета, эластических и коллагеновых волокон, аневризмы аорты, арахнодактилия и др.); болезнь Уилсона–Коновалова (поражение головного мозга, крупноузловой цирроз печени, гиперкупрурия); синдром Элерса–Данло (наследственная мезенхимальная дисплазия, связанная с дефицитом лизилоксидазы).	Неспецифическая гиперкупремия при острых и хронических воспалительных заболеваниях, ревматизме, бронхиальной астме, заболеваниях почек, печени, ИМ и некоторых злокачественных новообразованиях, заболеваниях крови: лейкозы, лимфогранулематоз, гемохроматоз, большая и малая талассемия, мегалобластная и апластическая анемия
Первичная (идиопатическая) эмфизема лёгких	Профессиональный гиперкупреоз (медная лихорадка, пневмокониоз)
Медьдефицитные коллагено- и эластопатии (аортопатии, артериопатии, аневризмы)	Отравление медьсодержащими препаратами
Медьдефицитные заболевания скелета и суставов	Гемодиализный гиперкупреоз
Медьдефицитные анемии алиментарного происхождения	Применение пероральных контрацептивов, эстрогенов
Медьдефицитные состояния при полном парентеральном питании (анемия)	

Медь в моче

Референтные величины выделения меди с мочой: мужчины — 2–80 мкг/сут (0,03–1,26 мкмоль/сут); женщины — 3–35 мкг/сут (0,047–0,55 мкмоль/сут).

Максимальное количество меди (65–90%), поступившей в организм с пищей, выделяется с жёлчью в просвет кишечника, 3–10% выводится почками и небольшая часть удаляется с клетками слизистой оболочки кишечника.

Исследование содержания меди в моче используют главным образом для диагностики и оценки эффективности лечения болезни Уилсона–Коновалова. Экскреция меди с мочой при болезни Уилсона–Коновалова обычно выше 100 мкг/сут (1,57 мкмоль/сут), но может быть ниже у молодых сибсов

до развития симптомов заболевания. Эффективное лечение сопровождается снижением выделения меди с мочой.

Повышенная экскреция меди с мочой может быть выявлена при хроническом активном гепатите, билиарном циррозе, ревматоидном артрите, нефротическом синдроме (потери меди и церулоплазмينا, лечении хелатными препаратами).

Снижение содержания меди в моче выявляют у пациентов с недостаточностью белкового питания.

Йод в моче

Референтные величины экскреции йода с мочой — 100–500 мкг/л.

Йод — микроэлемент, присутствующий в природе в следовых количествах. В питьевой воде содержание йода незначительно, поэтому основное количество этого микроэлемента поступает в организм человека с пищей. Наиболее высокая концентрация йода в морепродуктах (приблизительно 800 мкг/кг); особенно богаты йодом морские водоросли. Очень много йода в рыбьем жире. Обычно источниками йода в организме являются молоко, яйца, мясо и зерновые. Необходимое суточное потребление йода зависит от возраста человека, составляя 40 мкг/сут у грудных детей и 150 мкг/сут для взрослых. Во время беременности потребность в йоде возрастает примерно до 200 мкг/сут.

Йод, поступивший с пищей в организм в виде йодида, всасывается в ЖКТ. Из крови он легко проникает в различные органы и ткани, частично депонируясь в липидах. Наиболее значительная часть йода (до 10–20%) избирательно поглощается щитовидной железой. Выделение йода из организма осуществляется главным образом почками (до 70–90%).

После поступления в кровь неорганический йод активно захватывается щитовидной железой, где его концентрация в 30–40 раз превышает таковую в крови. Концентрированный в щитовидной железе йодид окисляется в молекулярный йод, который быстро связывается с остатками тиреоглобулина, образуя моноидтирозин и диидтирозин (фаза органификации йода). В фазу конденсации происходит объединение двух диидтирозинов с образованием T_4 или одного моно- и одного диидтирозина с образованием T_3 . Главный фактор, регулирующий синтез тиреоидных гормонов, — тиреотропный гормон (ТТГ). Он оказывает влияние на все стадии метаболизма йода: усиливает способность щитовидной железы концентрировать йод из крови, ускоряет йодирование и образование гормонов из молекулы тиреоглобулина, изменяет места йодирования в тиреоглобулине с преимущественным образованием T_3 и активирует цистеиновые протеиназы и катепсины, которые расщепляют тиреоглобулин.

При дефиците йода в организме продукция тиреоидных гормонов становится недостаточной, что имеет множество последствий, объединяемых термином «йоддефицитные состояния». Такие последствия включают зоб, гипотиреоз, задержку развития, нарушение репродукции и др.

До 90% принятого внутрь йода появляется в моче, поэтому экскреция йода с мочой коррелирует с йодной обеспеченностью. Концентрация йода в моче может служить показателем, адекватно отражающим его потребление. Многочисленные исследования показали, что концентрация йода в разовой порции мочи хорошо коррелирует с уровнем йода в суточной

моче. Тем не менее уровни йода у отдельных лиц меняются ежедневно и даже в течение дня и поэтому не могут отражать обеспеченность йодом популяции в целом. Метод определения концентрации йода в моче пригоден только для эпидемиологических исследований. Минимальное количество проб должно быть не менее 60. В связи с очень неравномерным распределением уровня йода в моче обследуемых лучше оценивать медиану экскреции йода с мочой, а не среднее значение. Если медиана превышает 100 мкг/л, то в данной популяции дефицит йода отсутствует. Международным комитет по борьбе с йоддефицитными состояниями и ВОЗ выделяют три степени тяжести йоддефицита по медиане уровня йода в моче: 99–55 мкг/л — лёгкая; 49–20 мкг/л — умеренная; менее 20 мкг/л — тяжёлая.

Когда в организм человека с нормальной функцией щитовидной железы поступает избыточное количество йода, синтез тиреоидных гормонов транзитивно уменьшается (примерно в течение 48 ч). Острое ингибирующее влияние йода на синтез тиреоидных гормонов носит название эффекта Вольфа–Чайкова и связано с возрастанием концентрации йода в самой щитовидной железе. Затем, несмотря на продолжающийся приём больших количеств йода, синтез тиреоидных гормонов восстанавливается, обеспечивая эутиреоидное состояние (вследствие уменьшения захвата железой йодида). Несмотря на существование такого адаптивного механизма, избыток йода может вызывать у восприимчивых лиц гипотиреоз с зобом или без него, а также гипертиреоз.

Показатели метаболизма железа

Железо в сыворотке крови

Общее содержание железа в организме человека составляет приблизительно 4,2 г. Примерно 75–80% общего количества железа входит в состав Hb, 20–25% железа являются резервными, 5–10% входят в состав миоглобина, 1% содержится в дыхательных ферментах, катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях. Референтные величины концентрации железа в сыворотке крови приведены в табл. 4-44 [Тиц У., 1997]. Железо осуществляет свою биологическую функцию, главным образом, в составе других биологически активных соединений, преимущественно ферментов. Железосодержащие ферменты выполняют четыре основные функции:

- транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды);
- транспорт и депонирование кислорода (Hb, миоглобин);
- участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, СОД и др.);
- транспорт и депонирование железа (трансферрин, гемосидерин, ферритин).

Гомеостаз железа в организме обеспечивается, в первую очередь, регуляцией его всасывания в связи с ограниченной способностью организма к выделению этого элемента.

Существует выраженная обратная зависимость между обеспеченностью организма человека железом и его всасыванием в пищеварительном тракте. Всасывание железа зависит от:

- возраста, обеспеченности организма железом;

- состояния ЖКТ;
- количества и химических форм поступающего железа;
- количества и форм прочих компонентов пищи.

Таблица 4-44. Референтные величины концентрации железа в сыворотке крови

Возраст	Концентрация железа в сыворотке крови	
	мкг/дл	мкмоль/л
Новорождённые	100–250	17,90–44,75
Дети до 2 лет	40–100	7,16–17,90
Дети	50–120	8,95–21,48
Взрослые:		
мужчины	65–175	11,6–31,3
женщины	50–170	9,0–30,4

Для оптимального всасывания железа необходима нормальная секреция желудочного сока. Приём соляной кислоты способствует усвоению железа при ахлоргидрии. Аскорбиновая кислота, восстанавливающая железо и образующая с ним хелатные комплексы, повышает доступность этого элемента, так же как и другие органические кислоты. Другим компонентом пищи, улучшающим всасывание железа, является «фактор животного белка». Улучшают всасывание железа простые углеводы: лактоза, фруктоза, сорбит, а также такие аминокислоты, как гистидин, лизин, цистеин, образующие с железом легко всасываемые хелаты. Всасывание железа снижают такие напитки, как кофе и чай, полифенольные соединения которых прочно связывают этот элемент. Поэтому чай применяют для профилактики повышенного усвоения железа у больных талассемией. Большое влияние на усвоение железа оказывают различные заболевания. Оно усиливается при недостаточности железа, при анемиях (гемолитической, апластической, пернициозной), гиповитаминозе B_6 и гемохроматозе, что объясняется усилением эритропоэза, истощением запасов железа и гипоксией.

Современные представления о всасывании железа в кишечнике отводят центральную роль двум видам трансферрина — мукозному и плазменному. Мукозный апотрансферрин секретируется энтероцитами в просвет кишечника, где он соединяется с железом, после чего проникает в энтероцит. В последнем он освобождается от железа, после чего вступает в новый цикл. Мукозный трансферрин образуется не в энтероцитах, а в печени, из которой этот белок поступает в кишечник с жёлчью. На базальной стороне энтероцита мукозный трансферрин отдаёт железо своему плазмемному аналогу. В цитозоле энтероцита некоторое количество железа включается в ферритин, большая часть его теряется при слущивании клеток слизистой оболочки, происходящем каждые 3–4 дня, и лишь небольшая часть переходит в плазму крови. Перед включением в ферритин или трансферрин двухвалентное железо превращается в трёхвалентное. Наиболее интенсивное всасывание железа происходит в проксимальных отделах тонкой кишки (в двенадцатиперстной и тощей). Плазменный трансферрин доставляет железо к тканям, имеющим специфические рецепторы. Включению железа в клетку предшествует связывание трансферрина специфическими мембранными рецепторами, при утрате которых, например у зрелых эрит-

роцитов, клетка теряет способность поглощать этот элемент. Количество железа, поступающего в клетку, прямо пропорционально количеству мембранных рецепторов. В клетке происходит высвобождение железа из трансферрина. Затем плазменный апотрансферрин возвращается в циркуляцию. Повышение потребности клеток в железе при их быстром росте или синтезе Hb ведёт к индукции биосинтеза рецепторов трансферрина, и напротив, при повышении запасов железа в клетке количество рецепторов на её поверхности снижается. Железо, высвободившееся из трансферрина внутри клетки, связывается с ферритином, который доставляет железо в митохондрии, где оно включается в состав гема и других соединений.

В организме человека происходит постоянное перераспределение железа. В количественном отношении наибольшее значение имеет метаболический цикл: плазма → красный костный мозг → эритроциты → плазма. Кроме того, функционируют циклы: плазма → ферритин, гемосидерин → плазма и плазма → миоглобин, железосодержащие ферменты → плазма. Все эти три цикла связаны между собой через железо плазмы (трансферрин), которое регулирует распределение этого элемента в организме. Обычно 70% плазменного железа поступает в красный костный мозг. За счёт распада Hb в сутки высвобождается приблизительно 21–24 мг железа, что во много раз превышает поступление железа из пищеварительного тракта (1–2 мг/сут). Более 95% железа поступает в плазму из системы мононуклеарных фагоцитов, которые поглощают путём фагоцитоза более 10^{11} старых эритроцитов в сутки. Железо, поступившее в клетки мононуклеарных фагоцитов, либо быстро возвращается в циркуляцию в виде ферритина, либо откладывается про запас. Промежуточный обмен железа, в первую очередь, связан с процессами синтеза и распада Hb, в которых центральную роль играет система мононуклеарных фагоцитов. У взрослого человека в костном мозге железо трансферрина с помощью специфических рецепторов включается в нормоциты и ретикулоциты, использующие его для синтеза Hb. Hb, поступающий в плазму крови при распаде эритроцитов, специфически связывается с гаптоглобином, что предупреждает его фильтрацию через почки. Железо, освободившееся после распада Hb в системе мононуклеарных фагоцитов, снова связывается с трансферрином и вступает в новый цикл синтеза Hb. В прочие ткани трансферрин доставляет в 4 раза меньшее количество железа, чем в красный костный мозг. Общее содержание железа в составе Hb составляет 3000 мг, в составе миоглобина — 125 мг железа, в печени — 700 мг (преимущественно в форме ферритина).

Железо выделяется из организма в основном путём слушивания слизистой оболочки кишечника и с жёлчью. Также оно теряется с волосами, ногтями, мочой и потом. Общее количество выделяемого таким образом железа составляет у здорового мужчины 0,6–1 мг/сут, а у женщин репродуктивного возраста — более 1,5 мг. Такое же количество железа усваивается из пищи (5–10% его общего содержания в рационе). Железо из животной пищи усваивается в несколько раз лучше, чем из растительной. Концентрация железа имеет суточный ритм, а у женщин существует связь с менструальным циклом. При беременности содержание железа в организме уменьшается, особенно во второй половине.

Таким образом, концентрация железа в сыворотке зависит от резорбции в ЖКТ, накопления в кишечнике, селезёнке и красном костном мозге, от синтеза и распада Hb и его потерь организмом.

При некоторых патологических состояниях и заболеваниях содержание железа в сыворотке крови изменяется. В табл. 4-45 представлены основные признаки дефицита и избытка железа в организме человека.

Таблица 4-45. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка железа в организме человека

Заболевания, синдромы и признаки дефицита железа	Заболевания, синдромы и признаки избытка железа
Гипохромная анемия	Наследственный гемохроматоз
Миоглобиндефицитная миокардиопатия	Миокардиопатия с гиперэластозом эндокарда (сидероз сердца)
Атрофический ринит	Гепатоз с пигментным циррозом
Атрофический глоссит	Сидероз и фиброз поджелудочной железы
Дизгевзия и анорексия	Бронзовый диабет
Гингивит и хейлит	Спленомегалия
Наследственная и врождённая сидеропеническая атрофия слизистой оболочки носа, зловонный насморк (озена)	Гипогенитализм
Железодефицитная эзофагопатия (в 5–20% дисфагия)	Вторичный сидероз при талассемии и других заболеваниях
Синдром Пламмера–Винсона (в 4–16% случаев предрак и рак пищевода)	Профессиональный сидероз лёгких и сидероз глаза
Атрофический гастрит	Ятрогенный трансфузионный сидероз
Миоглобиндефицитная атония скелетных мышц	Аллергическая пурпура
Койлонихия и другие трофические изменения ногтей	Локальная липомиодистрофия на месте внутримышечных инъекций препаратов железа

Железодефицитные состояния (гипосидероз, железодефицитная анемия) — одно из наиболее распространённых заболеваний человека. Формы их клинических проявлений разнообразны и варьируют от латентных состояний до тяжёлых прогрессирующих заболеваний, способных привести к типичным органным и тканевым повреждениям и даже к летальному исходу. В настоящее время общепринято, что диагноз железодефицитных состояний надо ставить до развития полной картины заболевания, то есть до возникновения гипохромной анемии. При дефиците железа страдает весь организм, а гипохромная анемия — поздняя стадия болезни.

К современным методам ранней диагностики гипосидероза относят определение концентрации железа в сыворотке, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), трансферрина и ферритина в сыворотке. Показатели метаболизма железа при различных видах анемий представлены в табл. 4-46.

Таблица 4-46. Показатели обмена железа при различных видах анемий

Показатели метаболизма железа	Референтная величина	Железодифицитная анемия	Инфекционная, опухолевая анемия	Нарушение синтеза гемоглобина и глубина
Железо сыворотки крови, мкг/дл				
мужчины	65–175	<50	<50	>180
женщины	50–170	<40	<40	>170
ОЖСС, мкг/дл	250–425	>400	180	200
Коэффициент насыщения, %	15–54	<15	<15	>60
Ферритин, мкг/л	20–250	<10–12	>150	160–1000

Избыточное содержание железа в организме носит название «сидероз» или «гиперсидероз», «гемосидероз». Он может иметь местный и генерализованный характер. Различают экзогенный и эндогенный сидероз. Экзогенный сидероз нередко наблюдают у шахтёров, участвующих в разработке красных железных руд, у электросварщиков. Сидероз шахтёров может выражаться в массивных отложениях железа в ткани лёгких. Местный сидероз развивается при попадании в ткани железных осколков. В частности, выделен сидероз глазного яблока с отложением гидрата окиси железа в цилиарном теле, эпителии передней камеры, хрусталике, сетчатке и зрительном нерве.

Эндогенный сидероз чаще всего имеет гемоглобиновое происхождение и возникает в результате повышенного разрушения этого пигмента крови в организме.

Гемосидерин представляет собой агрегат гидроксида железа, соединённого с белками, гликозаминогликанами и липидами. Гемосидерин образуется внутри клеток мезенхимной и эпителиальной природы. Очаговое отложение гемосидерина, как правило, наблюдается на месте кровоизлияний. От гемосидероза следует отличать тканевое «ожелезнение», которое возникает при пропитывании некоторых структур (например, эластических волокон) и клеток (например, нейронов головного мозга) коллоидным железом (при болезни Пика, некоторых гиперкинезах, бурой индурации лёгких). Особой формой наследственных отложений гемосидерина, возникающего из ферритина в результате нарушения клеточного метаболизма, является гемохроматоз. При этом заболевании особенно большие отложения железа наблюдают в печени, поджелудочной железе, почках, в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, слизистых железах трахеи, в щитовидной железе, эпителии языка и мышцах. Наиболее известен первичный, или идиопатический, гемохроматоз — наследственное заболевание, для которого характерны нарушение обмена железосодержащих пигментов, повышенное всасывание в кишечнике железа и накопление его в тканях и органах с развитием в них выраженных изменений.

При избытке железа в организме может развиваться дефицит меди и цинка.

Определение железа сыворотки крови даёт представление об количестве транспортируемого железа в плазме крови, связанного с трансферрином. Большие вариации содержания железа в сыворотке крови, возможность его увеличения при некротических процессах в тканях и снижения при воспалительных процессах ограничивают диагностическое значение этого исследо-

вания. Определяя только содержание железа в сыворотке крови, не удаётся получить информации о причинах нарушенного обмена железа. Для этого необходимо определять концентрацию в крови трансферрина и ферритина.

Общая железосвязывающая способность сыворотки крови

ОЖСС — показатель концентрации трансферрина. Следует учитывать, что при оценке содержания трансферрина по результатам определения ОЖСС оно оказывается завышенным на 16–20%, поскольку при более чем половинном насыщении трансферрина железо связывается с другими белками. Под ОЖСС понимают не абсолютное количество трансферрина, а количество железа, которое может связаться с трансферрином. Вычитая количество железа сыворотки из ОЖСС, определяют ненасыщенную, или латентную железосвязывающую способность: ненасыщенная железосвязывающая способность = ОЖСС – железо сыворотки крови. В норме ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки крови составляет в среднем 50,2 ммоль/л (279 мкг/дл). Пределы колебаний референтных значений ОЖСС представлены в табл. 4-47, основные заболевания и состояния, при которых может изменяться ОЖСС, приведены в табл. 4-48.

Таблица 4-47. Референтные величины ОЖСС

Возраст	Референтные величины ОЖСС	
	мкг/дл	ммоль/л
Дети до 2 лет	100–400	17,90–71,60
Дети старше 2 лет и взрослые	250–425	44,75–76,1

На основании определения железа в сыворотке крови и ОЖСС рассчитывают коэффициент насыщения (отношение железа сыворотки крови к ОЖСС, выраженное в процентах). В норме этот коэффициент колеблется от 16 до 54, составляя в среднем 31,2. Формула расчёта: коэффициент насыщения = (железо сыворотки/ОЖСС)×100.

Таблица 4-48. Основные причины изменения ОЖСС

Повышение ОЖСС	Понижение ОЖСС
Гипохромные анемии	Пернициозная анемия
Поздние сроки беременности	Гемохроматоз
Хроническая кровопотеря	Гемолитическая анемия
Острый гепатит	Атрансферринемия
Истинная полицитемия	Хронические инфекции
Дефицит железа в пище	Хроническое отравление железом
Нарушение всасывания железа	Хронические заболевания печени (не всегда)
	Серповидноклеточная анемия
	Нефроз
	Печёночная недостаточность
	Квашиоркор
	Злокачественные опухоли
	Талассемия

Трансферрин в сыворотке крови

Трансферрин относится к β -глобулинам. Главная функция трансферрина — транспорт всосавшегося железа в его депо (печень, селезёнка), в ретикулоциты и их предшественники в красном костном мозге. Трансферрин способен связывать ионы других металлов (цинк, кобальт и др.). Из общего количества трансферрина в организме человека только 25–40% содержит железо. В плазме крови человека трансферрин присутствует в четырёх формах: апотрансферрина, лишённого железа; двух моноферриформ, содержащих железо в одном из обоих участков связывания, и диферриттрансферрина. Основное место синтеза трансферрина — печень. Молочная железа продуцирует белок с подобными трансферрину свойствами — лактоферрин. В сопоставлении с содержанием железа в сыворотке крови уровень трансферрина и насыщение его железом являются более стабильными величинами с менее выраженными различиями по полу и возрасту. Коэффициент насыщения трансферрина железом — выраженное в процентах отношение железа сыворотки к трансферрину. В норме он составляет 20–55%. Формула расчёта: коэффициент насыщения = (железо сыворотки/трансферрин)×100. Насыщение трансферрина менее 20% — признак пониженной доставки железа к эритроцитарному ростку красного костного мозга.

Определение трансферрина в сыворотке крови — наиболее достоверный тест оценки железодефицитных анемий. Референтные величины концентрации трансферрина представлены в табл. 4-49.

Таблица 4-49. Референтные величины концентрации трансферрина в сыворотке крови

Возраст	Концентрация трансферрина в сыворотке крови	
	мг/дл	г/л
Новорождённые	130–275	1,3–2,75
Взрослые	200–320	2–3,2
Беременные	305	3,05

Основными причинами снижения концентрации трансферрина в сыворотке крови включают торможение синтетических процессов в гепатоцитах при хроническом гепатите, циррозе, хронической нефропатии, голодании, неопластических процессах, а также значительная потеря белка при нефротическом синдроме или заболеваниях тонкой кишки. Концентрация трансферрина может быть повышенной при железодефицитной анемии, у женщин при беременности в последнем триместре и приёме пероральных контрацептивов.

Выделяют 4 типа нарушений содержания трансферрина в сочетании с изменениями концентрации железа и ОЖСС.

- Повышение содержания трансферрина с понижением концентрации железа в сыворотке крови. Характерный признак железодефицитных анемий. Подобные же изменения наблюдают при беременности и в детском возрасте, однако они менее выражены. Увеличение содержания трансферрина в этих случаях связано с усилением его синтеза.

- Повышение концентраций трансферрина и железа в сыворотке крови. Отмечают при приёме пероральных контрацептивов, что связано с действием содержащихся в них эстрогенов.
- Снижение содержания трансферрина и повышение концентрации железа в сыворотке крови. Такие изменения обнаруживаются при условиях, ведущих к увеличению количества железа в депо (идиопатический гемохроматоз, гипопластические, гемолитические и мегалобластные анемии), возникают они вследствие угнетения синтеза белка под влиянием высоких концентраций железа.
- Снижение концентрации трансферрина и железа в сыворотке крови. Наблюдают при многих патологических состояниях: белковом голодании, острых и хронических инфекциях, циррозе печени, хирургических вмешательствах, опухолях и др.

Ферритин в сыворотке крови

Ферритин — растворимый в воде комплекс гидроксида железа с белком апоферритином. Он находится в клетках печени, селезенки, красного костного мозга и ретикулоцитах. В небольших количествах ферритин присутствует в сыворотке крови, где он выполняет функцию транспорта железа от ретикулоэндотелиальных к паренхиматозным клеткам печени. Ферритин — основной белок человека, депонирующий железо. Ферритин и гемосидерин содержат 15–20% общего количества железа в организме. Хотя в сыворотке крови ферритин присутствует в небольших количествах, его концентрация отражает запасы железа. Референтные величины содержания ферритина в сыворотке крови представлены в табл. 4–50. Низкие значения ферритина — первый показатель уменьшения запасов железа в организме. Определение ферритина в сыворотке крови используют для диагностики и мониторинга дефицита или избытка железа, дифференциальной диагностики анемий.

Таблица 4–50. Референтные величины концентрации ферритина в сыворотке крови

Возраст	Концентрация ферритина в сыворотке крови, нг/мл (мкг/л)
Новорождённые	25–200
1 мес	200–600
2–5 мес	50–200
6 мес–15 лет	7–140
Взрослые:	
мужчины	20–250
женщины	10–120

Результаты анализа на ферритин могут быть ложноположительными или ложноотрицательными при воспалениях (ферритин относится к белкам острой фазы), опухолях, патологии печени, когда содержание ферритина может быть увеличено. В ряде случаев у пациентов, находящихся на гемодиализе, отмечают парадоксально повышенный уровень ферритина при аккумуляции железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. При этом в костном мозге может быть одновременный дефицит железа. Поэтому при оценке обмена железа следует проводить комплексные исследования (табл. 4–51).

Таблица 4-51. Критерии диагностики дефицита железа

Показатели	Норма	Латентный дефицит железа	Железодефицитная анемия
Hb, г/л			
Мужчины	130–160	>130	<130
Женщины	120–150	>120	<120
Сывороточное железо, мкмоль/л			
Мужчины	11,6–31,3	<7,5	<7,5
Женщины	9–30,4	<6	<6
ОЖСС, ммоль/л	44,75–71,60	>71,6	>71,60
Ферритин, мкг/л:			
Мужчины	20–250	<40	<12
Женщины	10–120	<20	<10

Отрицательный баланс железа в течение длительного времени приводит к развитию недостаточности железа. Известны три стадии недостаточности, приводящие к наиболее тяжёлой форме — железодефицитной анемии (табл. 4-52). Признаки и симптомы заболевания у пациента также прогрессируют, находясь в зависимости от наличия и степени анемии.

Таблица 4-52. Стадии развития железодефицитной анемии

Показатели	Норма	Сниженные запасы железа	Железо-дефицитный эритропоэз	Железо-дефицитная анемия
Депозит железа				
Транспортное железо				
Железо эритроцитов				
Депозит красного костного мозга	2–3	0, следы	0	0
Железо сыворотки, мкмоль/л	20±10	Ниже 20	Ниже 11	Ниже 7
Железосвязывающая способность трансферрина, мкмоль/л	50–65	65	Более 70	Более 75
Насыщение трансферрина, %	35±15	Ниже 30	Ниже 15	Ниже 10
Ферритин сыворотки, мкг/л	100±60	Ниже 20	10	Ниже 10
Эритроциты	Норма	Норма	Норма	Микроцитарные, гипохромные

- Сниженные запасы железа (стадия 1): запасы железа в костном мозге и печени уменьшаются. У пациентов отсутствуют какие-либо симптомы, концентрация Нб находится в пределах нормы. Концентрация ферритина в сыворотке крови и количество железа в красном костном мозге снижены. Основные признаки истощения железа — повышение его всасывания, указывающее на возросшую уязвимость или возможность развития недостаточности железа.
- Железодефицитный эритропоэз (стадия 2): активность эритропоэза снижается в связи с недостатком железа, необходимого для включения в гемовую часть Нб. Концентрация Нб в крови начинает снижаться, содержание свободного протопорфирина в эритроцитах увеличивается. Эта стадия также характеризуется отсутствием или снижением количества запасов железа, низкой концентрацией железа в сыворотке крови, повышением ОЖСС, низким насыщением трансферрина. Показатели Нт практически не отличаются от нормальных.
- Железодефицитная анемия (стадия 3) — развёрнутая стадия заболевания. Содержание ферритина в сыворотке и насыщение трансферрина находятся на очень низком уровне. К другим лабораторным признакам этой стадии относятся: снижение количества запасов железа, низкая концентрация железа сыворотки, повышение ОЖСС и низкая концентрация Нб.

Повышение содержания ферритина в сыворотке крови может быть выявлено при следующих заболеваниях: при избыточном содержании железа [например, при гемохроматозе (концентрация ферритина выше 500 мкг/л), некоторых заболеваниях печени], воспалительных процессах (лёгочные инфекции, остеомиелит, артрит, СКВ, ожоги), некоторых острых и хронических заболеваниях с поражением печёночных клеток (алкогольное поражение печени, гепатит), раке молочной железы, остром миелобластном и лимфобластном лейкозе, лимфогранулематозе. При оценке результатов повышенной концентрации ферритина следует иметь в виду, что он относится к белкам острой фазы, следовательно, его повышение может отражать реакцию организма на воспалительный процесс. В таких случаях при подозрении на наличие гемохроматоза необходимо одновременно определить концентрацию сывороточного железа и ОЖСС. Если отношение сывороточного железа к ОЖСС превышает 50–55%, то, вероятнее всего, у больного гемохроматоз, а не гемосидероз.

Наибольшее значение определение ферритина имеет при диагностике нарушений метаболизма железа. Снижение содержания ферритина выявляют при железодефицитной и гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом. У больных с хроническим заболеванием почек недостаточное накопление железа в организме можно констатировать при содержании ферритина в сыворотке крови ниже 100 мкг/л.

Использование определения ферритина в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний основано на том, что в отдельных органах и тканях при наличии новообразований (острый миелобластный и лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, опухоли печени) происходит нарушение депонирования железа, и это приводит к увеличению ферритина в сыворотке крови, а также усиленному выходу его из клеток при их гибели.

Глава 5

Исследование системы гемостаза

Система гемостаза — совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостность кровеносных сосудов.

В целостном организме при отсутствии каких-либо патологических воздействий жидкое состояние крови является следствием равновесия факторов, обуславливающих процессы свёртывания и препятствующих их развитию. Нарушение подобного баланса может быть вызвано очень многими факторами, однако вне зависимости от этиологических причин тромбообразование в организме происходит по единым законам с включением в процесс определённых клеточных элементов, энзимов и субстратов.

В свёртывании крови различают два звена: клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и плазменный (коагуляционный) гемостаз.

- Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (то есть взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.
- Плазменный (коагуляционный) гемостаз представляет собой каскад реакций, в которых участвуют факторы свёртывания крови, завершающийся процессом образования фибрина. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием плазмина (фибринолиз).

Важно отметить, что деление гемостатических реакций на клеточные и плазменные условно, однако оно справедливо в системе *in vitro* и существенно облегчает выбор адекватных методик и интерпретацию результатов лабораторной диагностики патологии гемостаза. В организме эти два звена свёртывающей системы крови тесно связаны и не могут функционировать раздельно.

Очень важную роль в осуществлении реакций гемостаза играет сосудистая стенка. Эндотелиальные клетки сосудов способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование. К ним относятся фактор фон Виллебранда, эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), простациклин, тромбомодулин, эндотелин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена тканевого типа, тканевой фактор (тромбопластин), ингибитор пути тканевого фактора и некоторые другие. Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определённых условиях опосредуют связывание с молекулярными лигандами и клетками, свободно циркулирующими в кровотоке.

При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способ-

ствует поддержанию жидкого состояния крови. Тромборезистентность эндотелия обеспечивают:

- контактная инертность внутренней (обращённой в просвет сосуда) поверхности этих клеток;
- синтез мощного ингибитора агрегации тромбоцитов — простациклина;
- наличие на мембране эндотелиоцитов тромбомодулина, который связывает тромбин; при этом последний утрачивает способность вызывать свёртывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших физиологических антикоагулянтов — протеинов С и S;
- высокое содержание на внутренней поверхности сосудов мукополисахаридов и фиксация на эндотелии комплекса гепарин–антитромбин III (АТIII);
- способность секретировать и синтезировать тканевой активатор плазминогена, обеспечивающий фибринолиз;
- способность стимулировать фибринолиз через систему протеинов С и S.

Нарушение целостности сосудистой стенки и/или изменение функциональных свойств эндотелиоцитов могут способствовать развитию протромботических реакций — антитромботический потенциал эндотелия трансформируется в тромбогенный. Причины, приводящие к травме сосудов, весьма разнообразны и включают в себя как экзогенные (механические повреждения, ионизирующее излучение, гипер- и гипотермия, токсические вещества, в том числе и ЛС, и т.п.), так и эндогенные факторы. К последним относятся биологически активные вещества (тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов и т.п.), способные при определённых условиях проявлять мембраноагрессивные свойства. Такой механизм поражения сосудистой стенки характерен для многих заболеваний, сопровождающихся склонностью к тромбообразованию.

Все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов (в отличие от эритроцитов и лейкоцитов) прокоагулянтная функция является основной. Тромбоциты не только выступают в качестве главных участников процесса тромбообразования, но также оказывают существенное влияние на другие звенья гемокоагуляции, обеспечивая активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза, высвобождая в кровь ряд факторов свёртывания, модулируя фибринолиз и нарушая гемодинамические константы как путём транзитной вазоконстрикции, обусловленной генерацией тромбоксана A_2 , так и путём образования и выделения митогенных факторов, способствующих гиперплазии сосудистой стенки. При инициации тромбогенеза происходит активация тромбоцитов (то есть активация тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз, обмен фосфолипидов, образование вторичных посредников, фосфорилирование белков, метаболизм арахидоновой кислоты, взаимодействие актина и миозина, Na^+/H^+ -обмен, экспрессия фибриногеновых рецепторов и перераспределение ионов кальция) и индукция процессов их адгезии, реакции высвобождения и агрегации; при этом адгезия предшествует реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов и является первой ступенью гемостатического процесса.

При нарушении эндотелиальной выстилки субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибриллярный и нефбриллярный коллаген,

эластин, протеогликаны и др.) вступают в контакт с кровью и образуют поверхность для связывания фактора фон Виллебранда, который не только стабилизирует фактор VIII в плазме, но и играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами клеток (рис. 5-1) [Баркаган З.С., 1998].

Адгезия тромбоцитов к тромбогенной поверхности сопровождается их распластыванием. Этот процесс необходим для осуществления более полного взаимодействия тромбоцитарных рецепторов с фиксированными лигандами, что способствует дальнейшему прогрессированию тромбообразования, так как, с одной стороны, обеспечивает более прочную связь адгезированных клеток с сосудистой стенкой, а с другой стороны, иммобилизованные фибриноген и фактор фон Виллебранда способны выступать в качестве тромбоцитарных агонистов, способствуя дальнейшей активации этих клеток.

Помимо взаимодействия с чужеродной (в том числе и повреждённой сосудистой) поверхностью, тромбоциты способны прилипнуть друг к другу, то есть агрегировать. Агрегацию тромбоцитов вызывают различные по своей природе вещества, например тромбин, коллаген, АДФ, арахидоновая кислота, тромбоксан A_2 , простагландины G_2 и H_2 , серотонин, адреналин, фактор активации тромбоцитов и другие. Проагреганты могут быть и экзогенные вещества (отсутствующие в организме), например латекс.

Как адгезия, так и агрегация тромбоцитов могут приводить к развитию реакции высвобождения — специфического Ca^{2+} -зависимого секреторного процесса, при котором тромбоциты выделяют ряд веществ в экстрацеллюлярное пространство. Индуцируют реакцию высвобождения АДФ, адреналин, субэндотелиальная соединительная ткань и тромбин. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул: АДФ, серотонин, Ca^{2+} ; для высвобождения содержимого α -гранул (тромбоцитарный фактор 4, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста, фактор фон Виллебранда, фибриноген и фибронектин) необходима более интенсивная стимуляция тромбоцитов. Липосомальные гранулы, содержащие кислые гидролазы, высвобождаются только в присутствии коллагена или тромбина. Следует отметить, что высвободившиеся из тромбоцитов факторы способствуют закрытию дефекта сосудистой стенки и развитию гемостатической пробки, однако при достаточно выраженном поражении сосуда дальнейшая активация тромбоцитов и их адгезия к травмированному участку сосудистой поверхности формирует основу для развития распространённого тромбоцитарного процесса с последующей окклюзией сосудов.

В любом случае итогом повреждения эндотелиоцитов становится приобретение интимой сосудов прокоагулянтных свойств, что сопровождается синтезом и экспрессией тканевого фактора (тромбопластина) — основного инициатора процесса свёртывания крови. Тромбопластин сам по себе не обладает ферментативной активностью, но может выступать в роли кофактора активированного фактора VII. Комплекс тромбопластин/фактор VII способен активировать как фактор X, так и фактор XI, вызывая тем самым генерацию тромбина, что в свою очередь индуцирует дальнейшее прогрессирование реакций как клеточного, так и плазменного гемостаза.

Гемостатические реакции, совокупность которых принято называть плазменным (коагуляционным) гемостазом, в конечном итоге приводят

к образованию фибрина; эти реакции преимущественно реализуются протеинами, носящими название плазменных факторов. В табл. 5-1 приведён перечень факторов, участвующих в свёртывании крови.

Таблица 5-1. Международная номенклатура факторов свёртывания крови

Факторы	Синонимы	Период полураспада, ч
I	Фибриноген*	72–120
II	Протромбин*	48–96
III	Тканевой тромбопластин, тканевой фактор	–
IV	Ионы кальция	–
V	Проакцелерин*, Ас-глобулин	15–18
VI	Акцелерин (исключён из употребления)	–
VII	Проконвертин*	4–6
VIII	Антигемофильный глобулин А	7–8
IX	Кристмас-фактор, плазменный тромбопластиновый компонент, антигемофильный фактор В*	15–30
X	Фактор Стюарта–Прауэр*	30–70
XI	Антигемофильный фактор С	30–70
XII	Фактор Хагемана, фактор контакта*	50–70
XIII	Фибриназа, фибрин-стабилизирующий фактор	72
	Дополнительные:	
	Фактор фон Виллебранда	18–30
	Фактор Флетчера, плазменный прекалликреин	–
	Фактор Фитцджеральда, высокомолекулярный кининоген	–

* Синтезируются в печени.

Процесс плазменного гемостаза можно условно разделить на 3 фазы.

I фаза — образование протромбиназы или контактно-калликреин-кинин-каскадная активация. I фаза представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого в крови происходит накопление комплекса факторов, способных превратить протромбин в тромбин, поэтому этот комплекс называется протромбиназой. Различают внутренний и внешний пути формирования протромбиназы. По внутреннему пути свёртывание крови инициируется без участия тканевого тромбопластина; в образовании протромбиназы принимают участие факторы плазмы (XII, XI, IX, VIII, X), калликреин-кининовая система и тромбоциты. В результате инициации реакций внутреннего пути образуется комплекс факторов Ха с V, на фосфолипидной поверхности (фактор 3 тромбоцитов) в присутствии ионизированного кальция. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая протромбин в тромбин. Пусковой фактор этого механизма — XII, который активируется либо вследствие контакта крови с чужеродной поверхностью, либо при контакте крови с субэндотелием (коллагеном) и другими компонентами соединительной ткани при повреждении стенок сосудов; либо фактор XII активируется путём ферментативного расщепления (калликре-

ином, плазмином, другими протеазами). Во внешнем пути формирования протромбиназы основную роль играет тканевый фактор (фактор III), который экспрессируется на клеточных поверхностях при повреждении тканей и образует с фактором VIIa и ионами кальция комплекс, способный перевести фактор X в фактор Xa, который и активирует протромбин. Кроме того, фактор Xa ретроградно активирует комплекс тканевого фактора и фактора VIIa. Таким образом, внутренний и внешний пути соединяются на факторах свёртывания. Так называемые «мосты» между этими путями реализуются через взаимную активацию факторов XII, VII и IX. Эта фаза продолжается от 4 мин 50 с до 6 мин 50 с (рис. 5-2).

II фаза — образование тромбина. В эту фазу протромбиназа вместе с факторами коагуляции V, VII, X и IV переводит неактивный фактор II (протромбин) в активный фактор IIa — тромбин. Эта фаза продолжается 2–5 с.

III фаза — образование фибрина (рис. 5-3). Тромбин отщепляет от молекулы фибриногена по два пептида A и B, переводя его в фибрин-мономер. Молекулы последнего полимеризуются сначала в димеры, затем в ещё растворимые, особенно в кислой среде, олигомеры, и в конечном итоге в фибрин-полимер. Кроме того, тромбин способствует превращению фактора XIII в фактор XIIIa. Последний в присутствии Ca^{2+} изменяет фибрин-полимер из лабильной, легко растворимой фибринолизинем (плазмином) формы в медленно и ограниченно растворимую форму, составляющую основу кровяного сгустка. Эта фаза продолжается 2–5 с.

В процессе образования гемостатического тромба распространения тромбообразования от места повреждения стенки сосуда по сосудистому руслу не происходит, так как этому препятствуют быстро возрастающий вслед за свёртыванием антикоагулянтный потенциал крови и активация фибринолитической системы.

Сохранение крови в жидком состоянии и регуляция скоростей взаимодействия факторов во все фазы коагуляции во многом определяются наличием в кровотоке естественных веществ, обладающих антикоагулянтной активностью. Жидкое состояние крови обеспечивает равновесие между факторами, индуцирующими свёртывание крови, и факторами, препятствующими его развитию, причём последние не выделяются в отдельную функциональную систему, так как реализация их эффектов чаще всего невозможна без участия прокоагуляционных факторов. Поэтому выделение антикоагулянтов, препятствующих активации факторов свёртывания крови и нейтрализующих их активные формы, весьма условно. Вещества, обладающие антикоагулянтной активностью, постоянно синтезируются в организме и с определённой скоростью выделяются в кровоток. К ним относятся АТIII, гепарин, протеины C и S, недавно открытый ингибитор тканевого пути свёртывания — TFPI (ингибитор комплекса тканевой фактор–фактор VIIa– Ca^{2+}), α_2 -макроглобулин, антитрипсин и др. В процессе свёртывания крови, фибринолиза из факторов свёртывания и других белков также образуются вещества, обладающие антикоагулянтной активностью. Антикоагулянты оказывают выраженное действие на все фазы свёртывания крови, поэтому исследование их активности при нарушениях свёртывания крови очень важно.

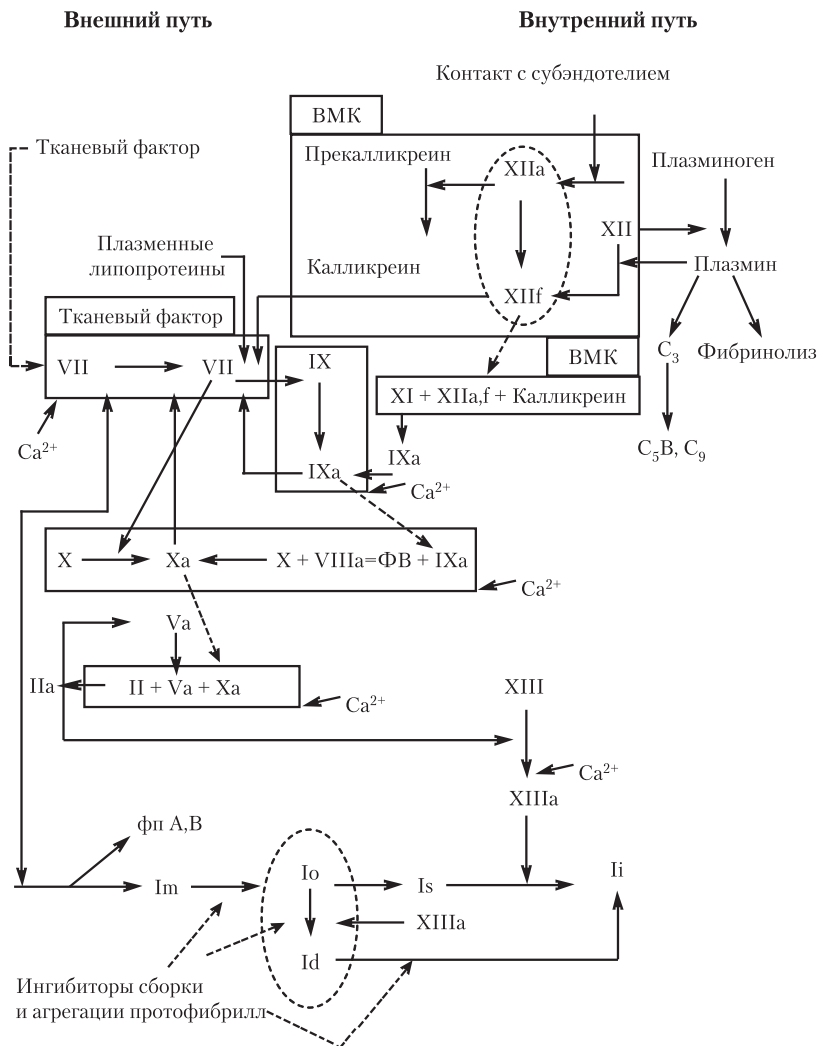


Рис. 5-2. Плазменный гемостаз. ВМК — высокомолекулярный кининоген; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; фп А и В — фибринопептиды А и В; C₃, C₅B, C₉ — факторы системы комплемента

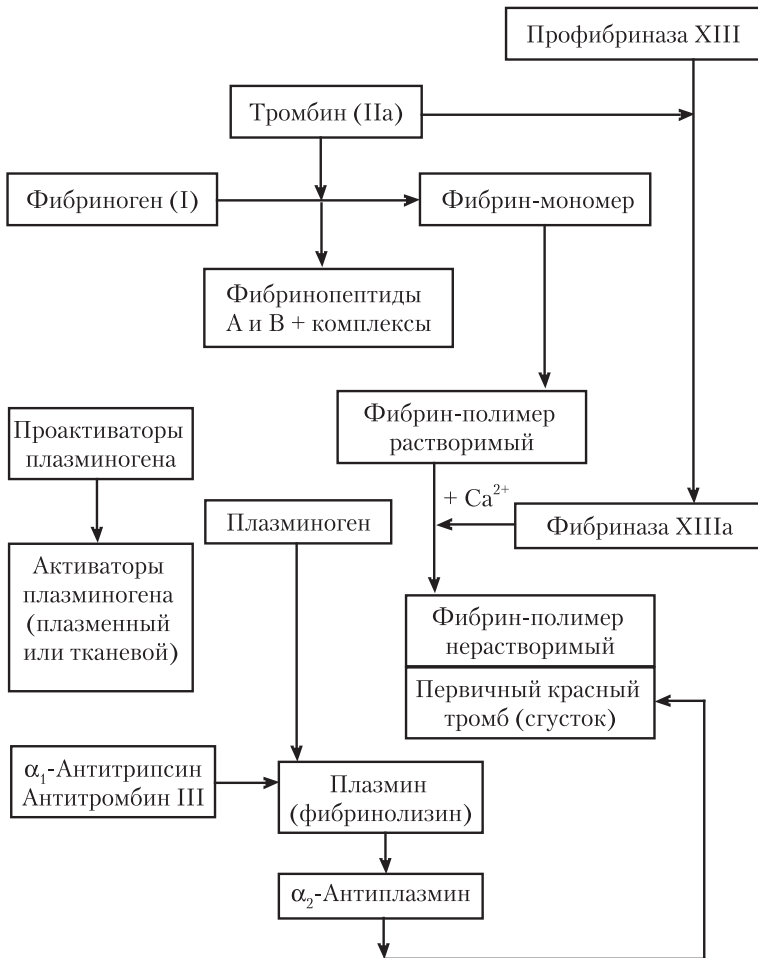


Рис. 5-3. III фаза свёртывания крови (образование фибрина)

После стабилизации фибрина, вместе с форменными элементами образующего первичный красный тромб, начинаются два основных процесса посткоагуляционной фазы — спонтанный фибринолиз и ретракция, приводящие в итоге к формированию гемостатически полноценного окончательного тромба. В норме эти два процесса протекают параллельно. Физиологический спонтанный фибринолиз и ретракция способствуют уплотнению тромба и выполнению им гемостатических функций. В этом процессе активное участие принимают плазминовая (фибринолитическая) система и фибриназа (фактор XIIIa). Спонтанный (естественный) фибринолиз отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы и фибрином. Плазминовая система состоит из четырёх основных компонентов: пламиногена, пламина (фибринолизина), активаторов проферментов фибринолиза и его ингибиторов (рис. 5-4). Нарушение соотношений компонентов плазминовой системы приводит к патологической активации фибринолиза.

В клинической практике исследование системы гемостаза преследует следующие цели:

- диагностика нарушений системы гемостаза;
- выяснение допустимости оперативного вмешательства при выявленных нарушениях в системе гемостаза;
- проведение контроля за лечением антикоагулянтами прямого и непрямого действия, а также тромболитической терапией.

Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз нарушается при изменениях сосудистой стенки (дистрофические, иммуноаллергические, неопластические и травматические капилляропатии); тромбоцитопении; тромбоцитопатии, сочетание капилляропатий и тромбоцитопений.

Сосудистый компонент гемостаза

Существуют следующие показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза.

- **Проба шипка.** Собирают под ключицей кожу в складку и делают шипок. У здоровых людей никаких изменений на коже не возникает ни сразу после шипка, ни через 24 ч. Если резистентность капилляров нарушена, на месте шипка появляются петехии или кровоподтёк, особенно отчётливо видимые через 24 ч.
- **Проба жгута.** Отступив на 1,5–2 см вниз от ямки локтевой вены, очерчивают круг приблизительно 2,5 см в диаметре. На плечо накладывают манжетку тонометра и создают давление 80 мм рт.ст. Давление поддерживают строго на одном уровне в течение 5 мин. В очерченном круге подсчитывают все появившиеся петехии. У здоровых лиц петехии не образуются или их не более 10 (отрицательная проба жгута). При нарушении резистентности стенки капилляров количество петехий после проведения пробы резко возрастает.

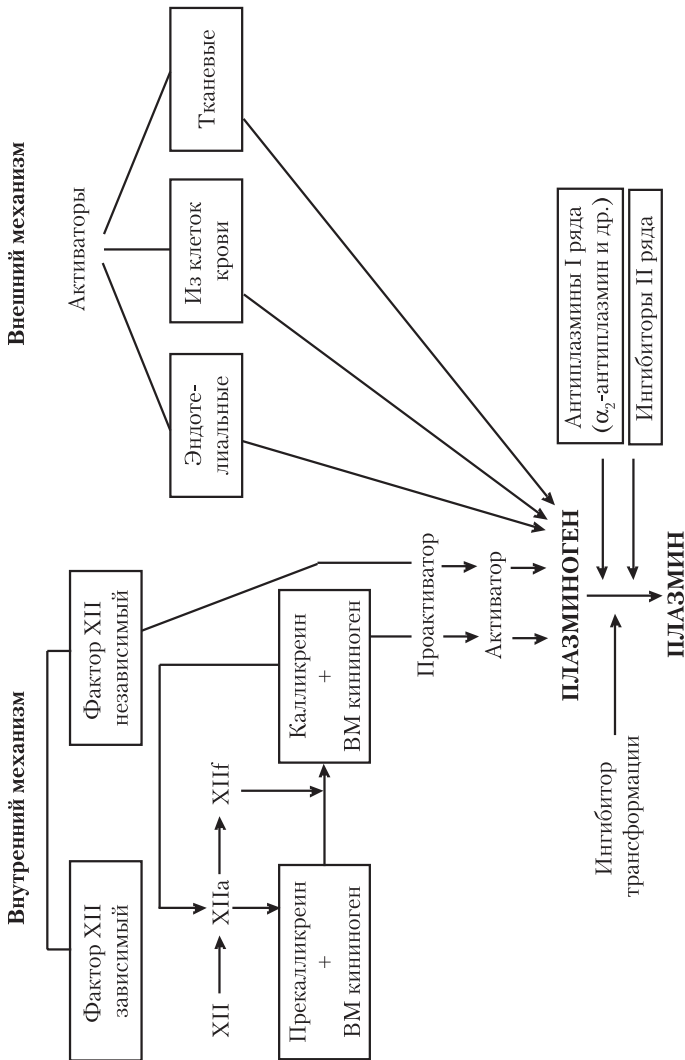


Рис. 5-4. Основные механизмы функционирования фибринолитической (плазминовой) системы

Тромбоцитарный компонент гемостаза

Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза:

- Определение длительности кровотечения по Дукке.
- Подсчёт количества тромбоцитов в крови.
- Определение агрегации тромбоцитов с АДФ.
- Определение агрегации тромбоцитов с коллагеном.
- Определение агрегации тромбоцитов с адреналином.
- Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином (определение активности фактора фон Виллебранда).

Клиническое значение исследования первых двух перечисленных показателей в рассмотрено в главе 2 «Гематологические исследования». Ниже подробно рассмотрены клиническая оценка и значение исследования агрегационных функций тромбоцитов.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ С АДФ

Процессы агрегации изучают с помощью агрегометра, отражающего ход агрегации графически в виде кривой; в качестве стимулятора агрегации служит АДФ [Меньшиков В.В., 1987].

До добавления проагреганта (АДФ) возможны случайные осцилляции кривой оптической плотности. После добавления агреганта на кривой появляются осцилляции за счёт изменения формы тромбоцитов. Осцилляции уменьшаются по амплитуде, уменьшается оптическая плотность. Тромбоциты соединяются в агрегаты и кривая отклоняется вверх (первичная волна). Когда подъём переходит в «плато», то происходит реакция высвобождения, и кривая ещё больше поднимается вверх (вторичная волна).

При воздействии малых доз АДФ на агрегатограмме регистрируют двойную волну агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавленного экзогенного АДФ, а вторая фаза (вторичная волна агрегации) — за счёт реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Вводимые извне большие дозы АДФ (обычно 1×10^{-5} моль) приводят к слиянию первой и второй волн агрегации. Для достижения двухволновой агрегации обычно используется АДФ в концентрации 1×10^{-7} моль.

При анализе агрегатограмм обращают внимание на общий характер агрегации (одноволновая, двухволновая; полная, неполная; обратимая, необратимая), разницу между оптической плотностью плазмы до начала агрегации и после достижения максимальной агрегации (характеризует интенсивность агрегации), а также уменьшение оптической плотности плазмы за первую минуту агрегации или угол наклона кривой на этапе бурной агрегации (характеризует скорость агрегации). Важно отметить, что появление двухволновой агрегации при стимуляции АДФ и адреналином в концентрациях, вызывающих в норме обратимую агрегацию (обычно 1–5 мкмоль), указывает на повышение чувствительности тромбоцитов к этим индукторам, а развитие одноволновой неполной (а часто и обратимой) агрегации при стимуляции ими в концентрациях 10 мкмоль и больше — на нарушение реакции высвобождения тромбоцитов. В клинических исследованиях общепринятым считают использование АДФ в концентрациях 1×10^{-5} моль (для достижения одноволновой агрегации) и 1×10^{-7} моль (для достижения двухволновой агрегации).

Результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов могут выражаться в процентах (табл. 5-2).

Таблица 5-2. Агрегации по Вайсу для АДФ

АДФ, мкмоль	Агрегации в норме, %
10	77,7
5	66,1
2	47,5
1	30,7

Определение агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий (табл. 5-3).

Таблица 5-3. Нарушения агрегации тромбоцитов при различных заболеваниях

Вид тромбоцитопатии	Стимулятор агрегации и нарушения агрегации				
	АДФ		Коллаген	Адреналин	Ристоцетин
	первичная волна	вторичная волна			
Тромбастения	Патология	Патология	Патология	Патология	Норма
Эссенциальная атромбия	Патология	Патология	Патология	Патология	Норма
Аспириноподобный дефект	Норма	Патология	Патология	Патология	Норма
Синдром Бернара–Сулье	Норма	Норма	(+,–)	(+,–)	Норма
Синдром Вискота–Олдрича	Патология	Патология	Патология	Патология	Норма
Болезнь фон Виллебранда	Норма	Норма	Норма	Норма	Сниженная (патологическая)

(+,–) — диагностического значения не имеет.

В зависимости от функционально-морфологических характеристик тромбоцитов выделяют следующие группы тромбоцитопатий.

- Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции высвобождения (вторичная волна). В эту группу входят:
 - тромбастения Глянцманна, для которой характерно нарушение АДФ-зависимой агрегации, при нормальной ристоцетин-агрегации;
 - эссенциальная атромбия — при воздействии малых количеств АДФ агрегация не индуцируется, а при удвоении количества АДФ приближается к нормальной;
 - аномалия Мая–Хегглина — нарушается коллаген-зависимая агрегация, реакция освобождения при стимуляции АДФ и ристоцетином сохранена.

- Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии. В эту группу входят заболевания с врождённым дефектом агрегации с тем или иным агрегантом, или угнетением реакции высвобождения.
- Нарушение реакции высвобождения. Для этой группы заболеваний характерно отсутствие второй волны агрегации при стимуляции малым количеством АДФ и адреналина. В тяжёлых случаях отсутствует АДФ- и адреналин-зависимая агрегация. Коллаген-зависимая агрегация не выявляется.
- Болезни и синдромы с недостаточным пулом накопления и хранения медиаторов агрегации. К этой группе относятся заболевания, характеризующиеся нарушением способности тромбоцитов накапливать и выделять серотонин, адреналин, АДФ и другие факторы кровяных пластинок. Лабораторно для этой группы характерно снижение всех видов агрегации и отсутствие второй волны агрегации.

Снижение агрегации в ответ на введение АДФ наблюдают при пернициозной анемии, остром и хроническом лейкозе, миеломной болезни. У больных с уремией при стимуляции коллагеном, адреналином, АДФ агрегация снижена. Для гипотиреоза характерно снижение агрегации при стимуляции АДФ. Ацетилсалициловая кислота, пенициллин, индометацин, хлорохин, диуретики (в частности, фуросемид при применении в высоких дозах) способствуют снижению агрегации тромбоцитов, что нужно учитывать при лечении этими препаратами.

При хирургических операциях, осложнённых кровотечениями, нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в большинстве случаев обусловлены не нарушением агрегационных и других функциональных свойств тромбоцитов, а наличием тромбоцитопении той или иной степени.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ С КОЛЛАГЕНОМ

Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы C. В зависимости от используемого реагента продолжительность этой фазы может составлять 5–7 мин. После завершения этого периода в тромбоцитах происходят процессы, приводящие к образованию вторичных посредников, вследствие чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана A_2 , что сопровождается резким усилением межтромбоцитарного взаимодействия.

В лабораторно-клинической практике коллаген чаще всего используют в конечной концентрации 50 мкг/мл, однако коллагены разных фирм могут обладать различной активностью, что необходимо учитывать при их применении. Результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов могут выражаться в процентах (табл. 5-4).

Диагностическое значение и оценку результатов исследования — см. раздел «Агрегация тромбоцитов с АДФ». Отдельно это исследование не применяют, а проводят в комплексе с определением агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином.

Таблица 5-4. Референтные значения агрегации тромбоцитов по Вайсу для коллагена

Концентрация коллагена, мкг/мл	Агрегация в норме, %
10	93,1
5	75,0
2	69,4
1	46,4

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ С АДРЕНАЛИНОМ

Кривая, регистрируемая при записи адреналин-индуцированной агрегации, имеет две волны. Адреналин при контакте с тромбоцитами взаимодействует с α_2 -адренорецепторами, что вызывает ингибирование аденилатциклазы. Не исключено, что механизм, лежащий в основе реализации эффекта адреналина и развития первой волны агрегации, не зависит от образования тромбоксана A_2 , реакции высвобождения или синтеза фактора агрегации тромбоцитов, а связан со способностью этого проагреганта прямо изменять проницаемость клеточной мембраны для ионов Ca^{2+} . Вторичная агрегация при индукции процесса адреналином возникает как результат реакции высвобождения и продукции тромбоксана A_2 . Результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов могут выражаться в процентах (табл. 5-5).

Диагностическое значение и оценка результатов исследования — см. в разделе «Агрегация тромбоцитов с АДФ».

Отдельно исследование не применяют, а проводят в комплексе с определением агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном.

Таблица 5-5. Референтные значения агрегации тромбоцитов по Вайсу для адреналина

Адреналин, мкмоль	Агрегация в норме, %
300	92,5
150	46,0
60	42,5
30	35,0

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ С АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Арахидоновая кислота — природный агонист агрегации, причём её действие опосредовано эффектами простагландинов G_2 и H_2 и тромбоксана A_2 и включает активацию как фосфолипазы С с последующим образованием вторичных посредников, мобилизацией внутриклеточного кальция и расширением процесса активации клеток, так и фосфолипазы A_2 , что непосредственно приводит к освобождению эндогенной арахидоновой кислоты.

Активация тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты происходит достаточно быстро, поэтому кривая, характеризующая этот процесс, чаще носит одноволновый характер.

Для индукции агрегации тромбоцитов арахидоновую кислоту используют в концентрациях 1×10^{-3} – 1×10^{-4} моль. При работе с арахидоновой кислотой следует учитывать, что на воздухе это вещество очень быстро окисляется.

Пробу на агрегацию с арахидоновой кислотой рекомендуют проводить в случаях использования ЛС, влияющих на реакцию агрегации (например, ацетилсалициловая кислота, пенициллин, индометацин, делагил, диуретики), что нужно учитывать при оценке результатов исследований.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ С РИСТОЦЕТИНОМ

Референтные величины активности фактора фон Виллебранда — 58–166%.

Фактор фон Виллебранда синтезируют эндотелиальные клетки и мегакариоциты. Он необходим для нормальной адгезии тромбоцитов и обладает способностью удлинять период полувыведения фактора VIII. Фактор VIII свёртывания плазмы — антигемофильный глобулин А — циркулирует в крови в виде комплекса из трёх субъединиц, обозначаемых VIII-к (коагулирующая единица), VIII-Ag (основной антигенный маркер) и VIII-фВ (фактор фон Виллебранда, связанный с VIII-Ag). Считают, что фактор фон Виллебранда регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина А (VIII-к) и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе.

Болезнь фон Виллебранда — наследственное заболевание, для которого характерны увеличение длительности кровотечения, уменьшение ристоцетиновой кофакторной активности и снижение (в разной степени) коагулянтной активности фактора VIII. Клинические проявления заболевания сходны с таковыми при тромбоцитопатиях. Вместе с тем у пациентов со значительным снижением активности фактора VIII могут наблюдаться гематомы и гемартрозы.

На основе лабораторных исследований, позволяющих определить структуру и активность фактора фон Виллебранда, различают следующие формы болезни.

- Тип I (70% всех случаев) характеризуется незначительным снижением ристоцетин-кофакторной (фактора фон Виллебранда) и коагулянтной активности (VIII-к) при нормальной макромолекулярной структуре фактора фон Виллебранда.
- Тип II: в основе лежит избирательный дефицит высокомолекулярных полимеров фактора Виллебранда вследствие нарушений в структуре этого белка.

Тип IВ обусловлен усиленным взаимодействием между фактором фон Виллебранда и тромбоцитами, а повышенный клиренс агрегатов тромбоцитов приводит к тромбоцитопении.

- Тип III характеризуется тяжёлым количественным дефицитом фактора фон Виллебранда, что приводит к клинически значимому снижению активности фактора VIII (VIII-к).

Содержание фактора фон Виллебранда определяют в тех случаях, когда увеличено время кровотечения, количество тромбоцитов находится в пределах референтных величин и нет явных причин дисфункции тромбоцитов. Для оценки фактора фон Виллебранда определяют количественное содержание фактора фон Виллебранда (исследование ристоцетин-кофакторной активности), исследуют индуцированную ристоцетином агглютинацию тромбоцитов и антигенную структуру фактора Виллебранда, связанного с фактором VIII (VIII-фВ).

Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином в плазме применяют для количественной оценки фактора фон Виллебранда. Установлена линейная зависимость между степенью ристоцетиновой агрегации и количеством фактора фон Виллебранда. В основе метода лежит способность этого

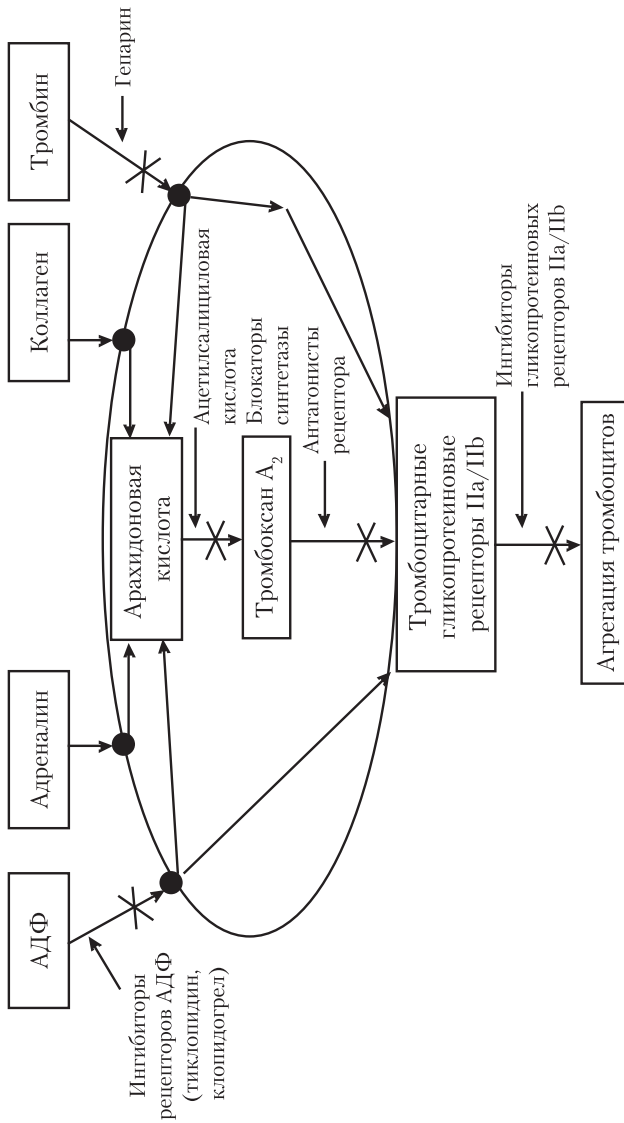


Рис. 5-5. Пути агрегации тромбоцитов и точки приложения антиагрегантов

антибиотика (ристоцетина) стимулировать *in vitro* взаимодействие фактора фон Виллебранда с тромбоцитарным гликопротеином Ib. В большинстве случаев болезни фон Виллебранда отмечается нарушение ристоцетин-агрегации при нормальном ответе на воздействие АДФ, коллагена и адреналина. Нарушение ристоцетин-агрегации выявляют и при макроцитарной тромбоцитарной Бернара–Сулье (отсутствие на мембране тромбоцитов рецепторов ристоцетиновой агрегации). Для дифференциации применяют тест с добавлением нормальной плазмы: при болезни фон Виллебранда после добавления нормальной плазмы ристоцетин-агрегация нормализуется, в то время как при синдроме Бернара–Сулье этого не происходит.

Исследование также можно использовать в дифференциальной диагностике гемофилии А (недостаток фактора VIII) и болезнью фон Виллебранда. При гемофилии резко снижено содержание VIII-к, а содержание VIII-фВ находится в пределах нормы. Клинически это различие проявляется тем, что при гемофилии возникает гематомный тип повышенной кровоточивости, а при болезни фон Виллебранда — петехиально-гематомный [Ogston D., Bennett B., 1977].

Индукцированная ристоцетином агглютинация тромбоцитов снижена при большинстве случаев болезни фон Виллебранда, кроме типа ПВ.

Антигенную структуру фактора Виллебранда, связанного с фактором VIII (VIII-фВ), выявляют различными иммунологическими методами, а распределение фактора Виллебранда по размерам молекул определяют путём электрофореза в агарозном геле. Эти тесты применяют для установления типа болезни фон Виллебранда.

Исследование агрегации тромбоцитов с различными индукторами проводят не только для выявления нарушений агрегационных функций тромбоцитов. Это исследование позволяет оценить эффективность терапии антиагрегантами, подобрать индивидуальные дозы ЛС и проводить лекарственный мониторинг. На рис. 5-5 приведены основные ЛС, обладающие антиагрегантным действием, и точки их приложения.

Плазменный (коагуляционный) гемостаз

I фаза плазменного гемостаза (образования протромбиназы)

Показатели, характеризующие I фазу плазменного гемостаза включают:

- время свёртывания крови по Сухареву;
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
- активность XII фактора;
- активность XI фактора;
- активность IX фактора;
- активность VIII фактора;
- активность X фактора.

АКТИВИРОВАННОЕ ЧАСТИЧНОЕ ТРОМБОПЛАСТИНОВОЕ ВРЕМЯ

Референтные величины АЧТВ — 25–35 с.

АЧТВ — один из наиболее ценных общих тестов для получения представления о системе свёртывания крови. АЧТВ — тест, выявляющий исклю-

чительно плазменные дефекты внутренней системы активации X фактора в I фазе (образование протромбиназы) свёртывания крови. Удлинение АЧТВ отражает дефицит плазменных факторов (кроме VII и XIII) и наблюдается при их значительном (ниже 25–10%) снижении [Баркаган З.С., 1988]. Удлинение АЧТВ указывает на преобладание гипокоагуляции.

Причины, приводящие к удлинению АЧТВ

- Нарушение показателей АЧТВ при нормальном протромбиновом и тромбиновом времени наблюдают только при дефиците или ингибировании факторов VIII, IX, XI, XII, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. Из этих форм патологии наиболее часто наблюдают дефицит и/или ингибирование факторов VIII и IX, что характерно для гемофилии А и В, а также дефицит фактора фон Виллебранда. Более редко в крови ранее здоровых лиц появляются иммунные ингибиторы фактора VIII.
- Замедление свёртывания при определении как АЧТВ, так и протромбинового времени при нормальных тромбиновом времени и концентрации фибриногена наблюдают при дефиците факторов X, V, II, а также при воздействии не прямых антикоагулянтов.
- Удлинение протромбинового времени при нормальных показаниях АЧТВ и тромбинового времени характерно только для дефицита фактора VII.
- Удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени наблюдают при глубокой гипофибриногемии, лечении активаторами фибринолиза. Удлинение времени свёртывания только в тромбиновом тесте характерно для дисфибриногемии и нарушений полимеризации фибрин-мономеров.
- Афибриногемия и гипофибриногемия, как врождённые, так и связанные с тяжёлыми поражениями печени, сопровождаются удлинением АЧТВ.
- При проведении гепаринотерапии удлиняются АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время. Важное значение придать определению АЧТВ. Известно, что больные могут обладать повышенной и пониженной чувствительностью к гепарину. Окончательное вопрос толерантности к гепарину может быть уточнён путём повторного определения АЧТВ за 1 ч до очередного введения гепарина. Если АЧТВ в это время окажется удлинённым более чем в 2,5 раза по сравнению с нормой, то констатируют повышенную чувствительность к гепарину и снижают его дозу или увеличивают интервал между введениями.
- Удлинение АЧТВ может свидетельствовать о наличии у пациента волчаночного антикоагулянта (ВА), при отсутствии нарушений других показателей коагулограммы.

В табл. 5-6 приведены данные о том, в каких сочетаниях нарушаются показания базисных коагуляционных тестов при дефиците различных факторов свёртывания и действии антикоагулянтов. Укорочение АЧТВ свидетельствует о преобладании гиперкоагуляции и отмечается в первой (гиперкоагуляционной) фазе острого ДВС-синдрома.

Таблица 5-6. Результаты основных коагуляционных тестов при дефиците разных факторов свёртывания крови

Дефицитные факторы и эффекты антикоагулянтов	Замедление свёртывания		
	АЧТВ	Протромбиновый тест	Тромбиновый тест
XII	+	—	—
XI	+	—	—
Прекалликреин	+	—	—
ВМ кининоген	+	—	—
IX	+	—	—
VIII	+	—	—
Фактор фон Виллебранда	Часто +	—	—
VII	—	+	—
V	+	+	—
X	+	+	—
II	+	+	—
I	+	+	+
XIII	—	—	—
Действие гепарина	+	+	+
Действие кумаринов	+	+	—

Обнаружение признаков гиперкоагуляции (укорочение времени свёртывания крови, протромбинового времени, АЧТВ) считают показанием для назначения препаратов среднемoleкулярного (15 000–25 000 Да) или низкомoleкулярного (4200–6100) гепарина. Для контроля за адекватностью проводимой терапии 2 раза в сутки необходимо определять время свёртывания крови или АЧТВ. При исследовании времени свёртывания крови инфузию гепарина (с помощью инфузионных насосов) следует подбирать таким образом, чтобы поддерживать этот показатель в пределах 15–23 мин, а АЧТВ в 2–3 раза выше нормы. Рекомендуемые схемы контроля за лечением среднемoleкулярным гепарином представлены в табл. 5-7. Кроме того, при назначении высоких доз гепарина необходим ежедневный контроль за содержанием АТIII, так как его уровень резко снижается в результате потребления.

Низкомoleкулярные (фракционированные) гепарины вызывают меньшее потребление АТIII, практически не активируют тромбоциты и не вызывают иммунных реакций. Они не способны связывать одновременно тромбин и АТIII, поэтому не ускоряют инактивацию АТIII, но сохраняют способность катализировать ингибирование фактора Ха АТIII. Ускорение инактивации фактора Ха не требует образования тройного комплекса и может достигаться только через связывание гепарина с АТIII (в зависимости от препарата низкомoleкулярного гепарина соотношение анти-Ха/анти IIa составляет от 2:1 до 4:1).

Для контроля за лечением низкомoleкулярным гепарином используют более чувствительный тест, чем АЧТВ — определяют анти-Ха активность плазмы (количественное определение гепарина, где фактор Ха применяют

в качестве реактива). При определении анти-Ха активности плазмы используют сульфат декстрана для вытеснения гепарина из комплекса с белками, что обеспечивает точность измерения количества комплексов Ха с АТIII. В качестве индикаторной используют реакцию с хромогенным субстратом на фактор Ха. Рекомендуемые схемы контроля за лечением низкомолекулярным гепарином приведены в табл. 5-8.

Таблица 5-7. Схема контроля при лечении средномолекулярным гепарином

Доза гепарина	Способ введения	Отношение АЧТВ пациента/ АЧТВ контроля и количество определений
Менее 20 000 ЕД/сут 20 000–30 000 ЕД/сут	Подкожно (2–3 введения) Подкожно (2–3 введения)	Мониторинг не нужен 1,2–1,5, определение перед очередным введением и через 4–6 ч
Более 30 000 ЕД/сут	Внутривенно (прерывистое введение 5000–7500 ЕД через 4 ч или 7500–10 000 ЕД через 6 ч)	1,5–4, определение перед очередным введением
500–1000 ЕД/ч	Внутривенно (инфузия)	2,0–2,5

Таблица 5-8. Схема контроля за лечением низкомолекулярным гепарином

Доза гепарина	Способ введения	Анти-Ха, ЕД/мл
2000–2500 ЕД	Подкожно (1 раз в сут)	Мониторинг не нужен
4000–5000 ЕД	Подкожно (1–2 раза в сут)	Перед очередным введением — 0,2–0,4 ЕД/мл
100–120 МЕ/кг	Подкожно (2 раза в сут)	До инъекции — свыше 0,3 ЕД/мл, через 3–4 ч — менее 1,5 ЕД/мл
30–40 МЕ/кг разово, затем по 10–15 МЕ(кг·ч)	Непрерывная внутривенная инфузия	0,5–1,0 ЕД/мл, коррекция скорости каждые 3–6 ч

При ИМ об эффективности антикоагулянтной терапии (гепарином) судят по степени удлинения АЧТВ, что также отражает проходимость коронарных артерий. На рис. 5-6 показана зависимость между степенью проходимости коронарных артерий (по данным ангиографии) и длительностью АЧТВ при проведении антикоагулянтной терапии гепарином у больных ИМ [Alexander R.W. et al., 1998].

ФАКТОР XII (ХАГЕМАНА)

Референтные величины активности фактора XII в плазме крови — 65–150%.

Фактор XII (Хагемана) — сialogликопротеид, активизируемый коллагеном, контактом с чужеродной поверхностью, адреналином и рядом протеолитических ферментов (в частности, плазмином). Фактор XII инициирует внутрисосудистую коагуляцию, кроме того, фактор XIIa переводит прекалликреины плазмы в калликреины. Активный фактор XII служит активатором фибринолиза.

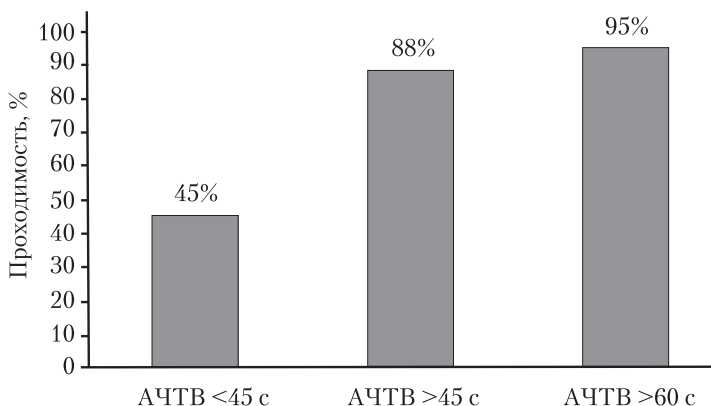


Рис. 5-6. Зависимость между степенью проходимости коронарных артерий (по данным ангиографии) и длительностью АЧТВ при лечении гепарином у больных ИМ

При дефиците фактора XII увеличено время свёртывания крови и АЧТВ без признаков кровоточивости. В клинической практике определение активности фактора XII используется главным образом для выявления его врождённого дефицита. Дефицит фактора XII следует заподозрить при значительном удлинении времени свёртывания крови и АЧТВ. В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Между степенью нарушения свёртываемости крови и дефицитом фактора XII существует строгое соответствие: при резко выраженной гипокоагуляции уровень активности этого фактора в плазме не превышает 2% и чаще ниже 1%; при умеренном нарушении свёртываемости он колеблется от 3 до 9% [Ogston D., Bennett B., 1977]. Если активность фактора XII в плазме составляет 10% и более, то время свёртывания крови, АЧТВ и другие тесты нормальные.

Приобретённая недостаточность фактора XII характеризует коагулопатию потребления вследствие ДВС.

ФАКТОР XI (АНТИГЕМОФИЛЬНЫЙ ФАКТОР C)

Референтные величины активности фактора XI в плазме крови — 65–135%.

Фактор XI — антигемофильный фактор C — гликопротеид. Активная форма этого фактора (XIa) образуется при участии факторов XIIa, Флетчера и Фитцджеральда. Форма XIa активирует фактор IX. При дефиците фактора XI в коагулограмме удлинено время свёртывания крови и АЧТВ.

В клинической практике определение активности фактора XI используется, главным образом, для диагностики гемофилии C и для того, чтобы дифференцировать дефициты факторов XI и XII.

Врождённую недостаточность фактора XI называют болезнью Розенталя, или гемофилией C. Это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание. Кровоточивость в основном отмечают после травм и операций.

Приобретённая недостаточность фактора XI возникает главным образом при ДВС-синдроме, приёме антикоагулянтов, внутривенном введении дестрана.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора XI в крови для выполнения операций — 15–25%, при более низкой активности риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень активности фактора XI в крови для остановки кровотечения — 5–15%, при более низкой активности остановка кровотечения без введения больному фактора XI невозможна [Ogston D., Bennett B., 1977].

ФАКТОР IX (КРИСТМАС-ФАКТОР)

Референтные величины активности фактора IX в плазме крови — 60–140%.

Фактор IX (Кристмас-фактор, антигемофильный глобулин В) относится к β -глобулинам, принимает активное участие в I фазе плазменного гемостаза. Фактор IX образуется в печени. Поэтому его содержание в крови больных гепатитами, циррозами печени, а также у принимающих производные дикумарина и индандиола снижается. Выработка фактора IX регулируется геном, расположенным на хромосоме X, в локусе, отстоящем от гена ключевого фермента синтеза фактора VIII. Этот ген мутирует в 7–10 раз реже, чем ген фермента синтеза фактора VIII. Вследствие этого гемофилию А наблюдают существенно чаще (87–94% всех больных гемофилией), чем гемофилию В (врождённый дефицит фактора IX — болезнь Кристмаса) (8–15% больных).

В процессе свёртывания крови фактор IX не потребляется.

Определение фактора IX играет важнейшую роль в диагностике гемофилии В. С дефицитом фактора IX связывают большинство кровотечений при острых заболеваниях печени.

В зависимости от уровня фактора IX разделяют следующие клинические формы гемофилии В: крайне тяжёлая — концентрация фактора IX до 1%; тяжёлая форма — 1–2%; средней тяжести — 2–5%; лёгкая форма (субгемофилия) — 6–24%. У больных лёгкой формой клинические проявления заболевания возникают после травм и хирургических вмешательств. Определённые трудности вызывает определение группы «носителей» гемофилии В. К этой группе могут быть отнесены женщины, у которых при повторных исследованиях выявлено содержание фактора IX ниже 40%, но выше 24%.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора IX в крови для выполнения операций — 20–25%, при более низкой активности риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень фактора IX в крови для остановки кровотечения — 10–15%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора IX невозможна [Ogston D., Bennett B., 1977].

Приобретённый дефицит фактора IX обнаруживают при заболеваниях печени, болезни Гоше, у больных с нефротическим синдром.

ФАКТОР VIII (АНТИГЕМОФИЛЬНЫЙ ГЛОБУЛИН А)

Референтные величины активности фактора VIII в плазме крови — 60–145%.

Фактор VIII свёртывания плазмы — антигемофильный глобулин А — циркулирует в крови в виде комплекса из трёх субъединиц, обознача-

емых VIII-к (коагулирующая единица), VIII-Аг (основной антигенный маркер) и VIII-фВ (фактор фон Виллебранда, связанный с VIII-Аг). Считают, что VIII-фВ регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина (VIII-к) и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе. Фактор VIII синтезируется в печени, селезёнке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках и принимает участие в I фазе плазменного гемостаза.

Определение фактора VIII играет важнейшую роль в диагностике гемофилии А. Развитие гемофилии А обусловлено врождённым недостатком фактора VIII. При этом в крови больных фактора VIII нет (гемофилия A⁻) или он находится в функционально неполноценной форме, которая не может принимать участия в свёртывании крови (гемофилия A⁺). Гемофилию A⁻ выявляют у 90–92% больных, гемофилия A⁺ — у 8–10%. При гемофилии резко снижено содержание в плазме крови VIII-к, а концентрация в ней VIII-фВ находится в пределах нормы. Поэтому длительность кровотечения при гемофилии А находится в нормативных пределах, а при болезни фон Виллебранда увеличена.

Гемофилия А — наследственное заболевание, однако у 20–30% больных положительный семейный анамнез не прослеживается. Поэтому определение активности фактора VIII имеет большую диагностическую ценность. В зависимости от уровня активности фактора VIII разделяют следующие клинические формы гемофилии А: крайне тяжёлая — активность фактора VIII до 1%; тяжёлая — 1–2%; средней тяжести — 2–5%; лёгкая (субгемофилия) — 6–24%.

Приблизительно у трети «носителей» гемофилии А активность фактора VIII составляет от 25 до 49%. У больных лёгкой формой и «носителей» гемофилии А клинические проявления заболевания возникают только после травм и хирургических вмешательств.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII в крови для выполнения операций — 25%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII в крови для остановки кровотечения — 15–20%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора VIII невозможна. При болезни фон Виллебранда минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII для остановки кровотечения и для выполнения операции — 25% [Ogston D., Bennett B., 1977].

При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечают отчётливое снижение активности фактора VIII вследствие коагулопатии потребления. Тяжёлые заболевания печени могут привести к снижению содержания фактора VIII в крови. Содержание фактора VIII снижается при болезни фон Виллебранда, а также при наличии специфических АТ к фактору VIII.

Активность фактора VIII значительно повышается после спленэктомии.

В клинической практике очень важно дифференцировать гемофилию и болезнь фон Виллебранда. В табл. 5-9 представлены показатели коагулограммы при этих двух заболеваниях.

Таблица 5-9. Показатели коагулограммы при гемофилии и болезни фон Виллебранда

Показатель	Гемофилия	Болезнь фон Виллебранда
Время свёртывания крови	Повышена	Норма
Длительность кровотечения	Норма	Повышена
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином	Норма	Снижена
Протромбиновое время	Норма	Норма
АЧТВ	Повышено	Норма
Тромбиновое время	Норма	Норма
Фибриноген	Норма	Норма

II фаза плазменного гемостаза (образования тромбина)

Показатели, характеризующие вторую фазу:

- протромбиновое время;
- активность V фактора;
- активность VII фактора;
- активность II фактора.

ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ

Референтные величины протромбинового времени: взрослые — 11–15 с, новорождённые — 13–18 с.

Протромбиновое время характеризует I и II фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина — фактора II).

Увеличение протромбинового времени свидетельствует о склонности к гипокоагуляции и может зависеть от различных причин.

- Недостаточность одного или нескольких факторов протромбинового комплекса, которая наблюдается при таких наследственных коагулопатиях, как гипопроконвертинемия (дефицит фактора VII) и гипопротромбинемия (дефицит фактора II).
- Наблюдаемое иногда при амилоидозе увеличение протромбинового времени связано с дефицитом фактора X, который поглощается амилоидом, а при нефротическом синдроме — с дефицитом факторов VII и V, которые выделяются с мочой.
- Синтез факторов протромбинового комплекса происходит в клетках печени, при заболеваниях последней количество их снижается, поэтому протромбиновое время в определённой степени может служить показателем функционального состояния печени. Увеличение протромбинового времени отмечают при острых и хронических гепатитах, циррозах печени, при подострой дистрофии печени и других поражениях паренхимы печени, что считают плохим прогностическим признаком. При этом причиной увеличения протромбинового времени может стать и развивающееся в результате уменьшения поступления жёлчи в кишечник нарушение всасывания витамина K, который необходим

для синтеза факторов протромбинового комплекса. Такова же причина увеличения протромбинового времени и при механической желтухе.

- Энтеропатия и кишечные дисбактериозы, ведущие к недостаточности витамина К, также могут сопровождаться увеличением протромбинового времени.
- При лечении антагонистами витамина К (антикоагулянтами непрямого действия) нарушается конечный этап синтеза факторов протромбинового комплекса, и протромбиновое время удлинняется.
- Потребление факторов протромбинового комплекса при остром ДВС-синдроме ведёт к довольно раннему увеличению протромбинового времени (в 2 раза и более).
- При хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы и жёлчно-го пузыря увеличение протромбинового времени может быть результатом поражения печени и/или развития ДВС-синдрома.
- Афибриногенемия, гипофибриногенемия (снижение содержания в крови фибриногена до 1 г/л и ниже), а также избыточное содержание гепарина в крови ведут к увеличению протромбинового времени.
- Удлинение протромбинового времени выявляют при острых и хронических лейкозах, вследствие развития ДВС-синдрома.
- Повышение концентрации антитромбина или антитромбопластина в крови также ведёт к удлинению протромбинового времени;
- Целая группа ЛС способна удлинять протромбиновое время: анаболические стероиды, антибиотики, ацетилсалициловая кислота (в больших дозах), слабительные средства, метотрексат, никотиновая кислота, хинин, тиазидные диуретики, толбутамид.

Укорочение протромбинового времени свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции и может быть отмечено в начальных стадиях тромбоза глубоких вен нижних конечностей, при полицитемии, в последние месяцы беременности. Укорочение протромбинового времени вызывают следующие ЛС: ацетилсалициловая кислота (в небольших дозах), меркаптопурин, пероральные контрацептивы.

Определению протромбинового времени отводится ведущая роль в контроле за антикоагулянтной терапией, однако при таком контроле протромбиновое время зависит от чувствительности используемого для этих целей тромбопластина. Поэтому сравнение результатов исследований с использованием различных тромбопластинов — важная задача практической медицины. Разные тромбопластины различают по ISI [International Sensitivity Index — Международному индексу чувствительности (МИЧ)], который прилагается в описании каждого набора. В 1983 г. ВОЗ совместно с Международным обществом тромбоза и гемостаза приняли за референтный тромбопластин из мозга человека и установили, что ISI этого тромбопластина равен 1 (Международный референтный препарат Всемирной Организации Здравоохранения). Все другие коммерческие тромбопластины калибруются по нему, и для каждого определяется своя чувствительность (МИЧ). Для сравнения результатов исследования протромбинового времени у больных, получающих антикоагулянтную терапию, необходимо рассчитать INR [International Normalized Ratio, международное нормализованное отношение (МНО)]. $INR (МНО) = (\text{Протромбиновый коэффициент})^{ISI}$; Протромбиновый коэффициент (PTR) = протромбиновое время больно-

го (с) / протромбиновое время контроля (с). МНО — попытка математически скорректировать разницу результатов исследования, связанную с различной чувствительностью тромбопластинов, то есть приведение результата к данным, полученным с референтным тромбопластином (табл. 5-10).

Таблица 5-10. Нормализация протромбинового времени при использовании четырёх различных тромбопластинов по расчёту МНО

Тромбопластин ISI	Протромбиновое время, с		Рассчитанные величины	
	Пациент	Контроль	PTR	МНО
1,2	24	11	2,2	2,6
3,2	16	12	1,3	2,6
2,0	21	13	1,6	2,6
1,0	38	14,5	2,6	2,6

Лабораториям рекомендуют применять тромбопластины с МИЧ менее 1,5. У кроличьих тромбопластинов МИЧ составляет 2–3. В США все лаборатории перешли на плацентарный человеческий тромбопластин, МИЧ которого составляет 1 [Mammen E.F., 1996].

Основная задача мониторинга приёма пероральных антикоагулянтов — предупреждение кровотечения. До последнего времени рекомендовали поддерживать протромбиновое время при лечении непрямыми антикоагулянтами в 2–2,5 раза длиннее нормы (кроличий тромбопластин). Однако это время оказалось слишком большим, что часто приводило к кровотечениям. В настоящее время ВОЗ разработаны рекомендации для контроля терапии антикоагулянтами, выраженные в МНО (табл. 5-11).

Таблица 5-11. Показатели МНО, рекомендуемые при терапии антикоагулянтами

Клиническое состояние	Рекомендуемое МНО
Профилактика тромбоза глубоких вен	2–3
Лечение тромбоза глубоких вен и лёгочной тромбоэмболии	2–3
Возвратный тромбоз глубоких вен, лёгочная тромбоэмболия	2–3
Протезы сердечных клапанов из собственной ткани	2–3
Механические протезы сердечных клапанов	2,5–3,5
Рекуррентный тромбоз глубоких вен и лёгочная эмболия	3–4,5
Сосудистые заболевания, включая ИМ	3–4,5
Рекуррентная системная эмболия	3–4,5

Для удобства расчёта МНО приводим шкалу, на которой представлена зависимость МНО от МИЧ и PTR (табл. 5-12). На вертикальной шкале слева приведены величины PTR (отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени контрольной плазмы), а на горизонтальной шкале вверху приведены значения МИЧ (для различных тромбопластинов). На пересечении линий этих двух параметров находится МНО для данного пациента.

Таблица 5-12. Шкала для определения INR (ПВ — протромбиновое время)

МИЧ	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9	3,0
PTR	МНО																				
Отношение ПВ пациента к ПВ контроля	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7
	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1
	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	2,1	2,2	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7
	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	2,6	2,8	2,9	3,0	3,1	3,2
	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,4	2,6	2,7	2,8	2,9	3,1	3,2	3,4	3,6	3,7	3,9
	1,7	1,7	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,5	2,6	2,7	2,9	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,0	4,2	4,4	4,7
	1,8	1,8	1,9	2,0	2,1	2,3	2,4	2,6	2,7	2,9	3,1	3,2	3,4	3,6	3,9	4,1	4,3	4,6	4,9	5,2	5,5
	1,9	1,9	2,0	2,2	2,3	2,5	2,6	2,8	3,0	3,2	3,4	3,6	3,8	4,1	4,4	4,7	5,0	5,3	5,7	6,0	
	2,0	2,0	2,1	2,3	2,5	2,6	2,8	3,0	3,2	3,5	3,7	4,0	4,3	4,6	4,9	5,3	5,7				
	2,1	2,1	2,3	2,4	2,6	2,8	3,0	3,3	3,5	3,8	4,1	4,4	4,7	5,1	5,5	5,9					
	2,2	2,2	2,4	2,6	2,8	3,0	3,3	3,5	3,8	4,1	4,5	4,8	5,2	5,7							
	2,3	2,3	2,5	2,7	3,0	3,2	3,5	3,8	4,1	4,5	4,9	5,3	5,7								
	2,4	2,4	2,6	2,9	3,1	3,4	3,7	4,1	4,4	4,8	5,3	5,8									
	2,5	2,5	2,7	3,0	3,3	3,6	4,0	4,3	4,7	5,2	5,7										
	2,6	2,6	2,9	3,1	3,5	3,8	4,2	4,6	5,1	5,6											
	2,7	2,7	3,0	3,3	3,6	4,0	4,4	4,9	5,4	6,0											
	2,8	2,8	3,1	3,4	3,8	4,2	4,7	5,2	5,8												
	2,9	2,9	3,2	3,6	4,0	4,4	4,9	5,5													
	3,0	3,0	3,3	3,7	4,2	4,7	5,2	5,8													
	3,1	3,1	3,5	3,9	4,4	4,9	5,5														
	3,2	3,2	3,6	4,0	4,5	5,1	5,7														
	3,3	3,3	3,7	4,2	4,7	5,3	6,0														
	3,4	3,4	3,8	4,3	4,9	5,5															
	3,5	3,5	4,0	4,5	5,1	5,8															
	3,6	3,6	4,1	4,7	5,3	6,0															
	3,7	3,7	4,2	4,8	5,5																
	3,8	3,8	4,3	5,0	5,7																
	3,9	3,9	4,5	5,1	5,8																
	4,0	4,0	4,6	5,3																	
	4,1	4,1	4,7	5,4																	
	4,2	4,2	4,8	5,6																	
	4,3	4,3	5,0	5,8																	
	4,4	4,4	5,1	5,9																	
	4,5	4,5	5,2																		
	4,6	4,6	5,4																		
	4,7	4,7	5,5																		
	4,8	4,8	5,6																		
	4,9	4,9	5,7																		
	5,0	5,0	5,9																		

ФАКТОР VII (ПРОКОНВЕРТИН)

Референтные величины активности фактора VII в плазме крови — 65–135%.

Фактор VII (проконвертин, или конвертин) относится к α_2 -глобулинам и синтезируется в печени при участии витамина К. В основном участвует в образовании тканевой протромбиназы и превращении протромбина в тромбин. Период его полураспада составляет 4–6 ч (самый короткий период полураспада среди факторов свёртывания).

Врождённый недостаток фактора VII обуславливает развитие болезни Александра.

Приобретённые формы гипопроконвертинемии возможны у больных с поражением печени, а также в результате действия не прямых антикоагулянтов. Снижение активности проконвертина в плазме крови отмечают у больных вирусным гепатитом, циррозом печени, при остром алкогольном гепатите, хроническом персистирующем гепатите. У больных с циррозом печени прослеживается отчётливая связь между снижением уровня проконвертина и тяжестью процесса. Из-за короткого периода полураспада снижение активности проконвертина — лучший маркёр развития печёночной недостаточности, наступление которой можно отслеживать буквально по часам, исследуя активность проконвертина в крови.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора VII в крови для выполнения операций — 10–20%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный гемостатический уровень активности фактора VII в крови для остановки кровотечения — 5–10%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора VII невозможна [Ogston D., Bennett B., 1977].

При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечают отчётливое снижение активности фактора VII вследствие коагулопатии потребления.

ФАКТОР V (ПРОАКЦЕЛЕРИН)

Референтные величины активности фактора V в плазме крови — 0,5–2 кЕД/л или 60–150%.

Фактор V (проакцелерин) — белок, полностью синтезируемый в печени. В отличие от других факторов протромбинового комплекса (II, VII и X), его активность не зависит от витамина К. Он необходим для образования внутренней (кровяной) протромбиназы, активирует фактор X для превращения протромбина в тромбин. В случаях дефицита фактора V в различной степени нарушаются внешний и внутренний пути образования протромбиназы. В коагулограмме это проявляется увеличением протромбинового времени; АЧТВ и тромбиновое время остаются в пределах нормы.

Непрямые антикоагулянты не оказывают заметного влияния на содержание фактора V в крови.

Определение активности проакцелерина используют для выявления его врождённого и приобретённого дефицита.

Наследственный дефицит фактора V проявляется парагемофилией (болезнь Оврена).

Активность фактора V заметно снижается при тяжёлых формах острого вирусного гепатита и при переходе острого гепатита в хронический. При

циррозе печени наблюдают отчётливое снижение содержания в плазме крови проакцелерина. При неосложнённой механической желтухе активность фактора V снижается, но незначительно; при вторичном вовлечении в процесс печени происходит отчётливое уменьшение активности фактора V.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора V в крови для выполнения операций — 25%, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик. Минимальный уровень активности фактора V в крови для остановки кровотечения — 5–15%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора V невозможна [Ogston D., Bennett B., 1977]. При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечают отчётливое снижение активности фактора V за счёт его потребления.

III фаза плазменного гемостаза (образования фибрина)

Показатели, характеризующие III фазу:

- концентрация фибриногена в плазме крови;
- активность XIII фактора в плазме крови;
- тромбиновое время.

ФИБРИНОГЕН

Фибриноген (фактор I) — белок, синтезируемый в основном в печени. В крови он находится в растворённом состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора XIIIа может превращаться в нерастворимый фибрин. Референтные величины концентрации фибриногена в плазме крови приведены в табл. 5-13.

Фибриноген относится к белкам острой фазы, и его концентрация в плазме повышается при инфекции, воспалении, травме и стрессе. Синтез фибриногена стимулируют гормоны (инсулин, прогестерон), жирные кислоты и ПДФ. Тем не менее основным стимулятором синтеза фибриногена является секреция ИЛ-6 макрофагами и моноцитами в ответ на фагоцитоз ПДФ. Концентрация фибриногена в плазме крови повышена у курильщиков, больных сахарным диабетом. С повышением концентрации фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин концентрация фибриногена выше, чем у мужчин, и у них более заметно его увеличение с возрастом.

Таблица 5-13. Референтные величины концентрации фибриногена в плазме крови

Возраст	Концентрация фибриногена	
	Мг/дл	г/л
Новорождённые	125–300	1,25–3
Взрослые	200–400	2–4

Повышение концентрации фибриногена или её снижение отмечено при следующих состояниях и заболеваниях.

- Гиперкоагуляция при различных стадиях тромбоза, ИМ, а также в последние месяцы беременности, после родов, после хирургических операций.

- Воспалительные процессы, в частности пневмонии. В связи с этим используют определение концентрации фибриногена в плазме параллельно с определением СОЭ для контроля за течением воспалительного процесса.
- Неопластические процессы, особенно при раке лёгкого.
- Лёгкие формы гепатита (концентрация фибриногена может быть повышена). Тяжёлые поражения печени (острый гепатит, цирроз) сопровождаются снижением концентрации фибриногена.
- Наследственные афибриногенемии и гипофибриногенемии, первичный фибринолиз (концентрация фибриногена снижена).
- ДВС-синдром, при котором изменения концентрации фибриногена зависят от формы и стадии процесса. В случаях хронической формы ДВС-синдрома, а также в I стадии острого ДВС-синдрома концентрация фибриногена повышена. Позднее возникает снижение концентрации фибриногена, что свидетельствует о переходе процесса в следующие (II и III) стадии и объясняется повышенным его потреблением. Во II стадии ДВС-синдрома концентрация фибриногена снижается до 0,9–1,1 г/л, а в III становится менее 0,5 г/л, или он вообще не определяется. Оценивая результаты исследований, необходимо принимать во внимание не только абсолютное, но и относительное снижение концентрации фибриногена по сравнению с первоначальными, повышенными показателями. Выраженное прогрессивное снижение концентрации фибриногена во II–III стадиях острого ДВС-синдрома расценивают как неблагоприятный признак, улучшение же состояния сопровождается её повышением.

ФАКТОР XIII (ФИБРИН-СТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ФАКТОР)

Референтная величина активности фактора XIII в плазме крови — 100%.

Фактор XIII (фибрин-стабилизирующий фактор, фибриназа) относится к β_2 -гликопротеидам. Присутствует в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, лёгких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединённого с фибриногеном.

Фактор XIII под влиянием тромбина превращается в активную форму XIIIa, которая при формировании фибринового сгустка обеспечивает образование перекрёстно связанных форм фибрина. Тромбы, образованные в присутствии фибриназы, очень медленно подвергаются лизису. При снижении активности фактора XIII сгустки очень быстро распадаются, даже если фибринолитическая активность крови нормальная. При повреждении стенки кровеносного сосуда фактор XIII участвует в процессе агрегации и адгезии кровяных пластинок. Установлено, что снижение активности фибриназы сопровождается уменьшением адгезивности и агрегации тромбоцитов, а при повышении активности фибриназы эти свойства тромбоцитов, наоборот, повышаются.

Фактор XIII характеризует III фазу свёртывания крови: снижение или повышение активности фибриназы рассматривают как фактор геморрагического или тромботического риска.

Врождённый дефицит фактора XIII наследуется по аутосомно-рецессивному типу преимущественно мужчинами. Первым клиническим признаком дефицита фибриназы у 80% больных бывает длительное (в течение

дней, иногда недель) кровотечение из пупочной раны. Характерна кровоточивость петехиального типа. Возможны кровоизлияния в мозг. Отмечают медленное заживление ран, часто образуются послеоперационные грыжи, плохо срастаются переломы. Все параметры в коагулограмме, кроме снижения концентрации фактора XIII в плазме крови, остаются в пределах нормы. Приобретённый дефицит фактора XIII выявляется у больных с авитаминозом С, лучевой болезнью, лейкозами, циррозами, гепатитами, раком с метастазами в печень, лимфомой, с ДВС-синдромами, у перенёсших адреналэктомию, после приёма антикоагулянтов непрямого действия. Снижение фактора XIII в крови при этих заболеваниях обусловлено нарушением его синтеза либо расходом в процессе ДВС-синдрома.

При длительно и плохо заживающих ранах и переломах рекомендуют провести исследование активности фактора XIII, поскольку в ряде случаев такие явления могут быть связаны с его дефицитом (фактор XIII стимулирует развитие фибробластов).

Минимальный гемостатический уровень активности фактора XIII в крови для остановки кровотечения — 1–2%, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному фактора XIII невозможна [Ogston D., Bennett B., 1977].

У больных с тромбоэмболическими осложнениями, атеросклерозом, после оперативных вмешательств, родов, после введения адреналина, ГК, питуитрина активность фибриназы часто повышена.

ТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ

Референтные величины тромбинового времени — 12–16 с.

Тромбиновое время — время, необходимое для образования сгустка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит только от концентрации фибриногена и активности ингибиторов тромбина (АТIII, гепарин, парапротеины) и оценивает как III фазу свёртывания крови — образование фибрина, так и состояние естественных и патологических антикоагулянтов.

Определение тромбинового времени чаще всего преследует следующие цели:

- контроль за гепаринотерапией, особенно при использовании гепарина с высокой молекулярной массой;
- контроль за фибринолитической терапией;
- диагностика гиперфибринолитических состояний;
- диагностика афибриногенемии и дисфибриногенемии.

Тромбиновое время косвенно отражает концентрацию фибриногена, поэтому удлиняется при наследственных и приобретённых афибриногенемиях и гипофибриногенемиях (при тяжёлых поражениях печени, фибринолизе, остром ДВС-синдроме). Удлиняется тромбиновое время и при парапротеинемиях.

Определение тромбинового времени — один из распространённых методов контроля за лечением гепарином и фибринолитиками. В этих случаях тромбиновое время должно увеличиваться в 2–3 раза. При проведении тромболитической терапии определение тромбинового времени рекомендуется проводить каждые 4 ч, при этом следует помнить, что если оно превышает оптимальное значение больше чем в 2–3 раза, то дозу стреп-

токиназы следует повысить для увеличения потребления плазминогена и снижения образования пламина; если тромбиновое время уменьшается ниже оптимального значения, дозу стрептокиназы следует уменьшить, чтобы часть плазминогена не была заблокирована в форме активатора, а полностью превращалась в пламин.

Физиологические антикоагулянты

Показатели, характеризующие состояние антикоагулянтной системы:

- антитромбин III;
- протеин С;
- протеин S.

Антитромбин III

Референтные величины содержания АТIII в плазме крови — 80–120%.

АТIII — гликопротеид, наиболее важный естественный ингибитор свёртывания крови; ингибирует тромбин и ряд активированных факторов свёртывания (Ха, XIIa, IXa). АТIII образует с гепарином быстродействующий комплекс — гепарин–АТIII. Основное место синтеза АТIII — клетки паренхимы печени. Дефицит АТIII может быть первичным (наследственным) и вторичным, связанным с определённым заболеванием или состоянием. Приобретённый дефицит АТIII может быть обусловлен сниженным синтезом, повышенным потреблением или потерей белка. Снижение концентрации АТIII — фактор риска тромбозов; может развиваться при следующих состояниях и заболеваниях:

- при атеросклерозе, в старческом возрасте;
- в середине менструального цикла, в последние месяцы беременности;
- в послеоперационный период;
- при заболеваниях печени (хронические гепатиты, циррозы печени; уровень АТIII снижается пропорционально тяжести заболевания);
- при остром ДВС-синдроме (ранний и важный лабораторный признак);
- при введении гепарина (так как АТIII соединяется с гепарином; при низком содержании АТIII терапия гепарином неэффективна);
- при приёме пероральных контрацептивов и эстрогенов;
- шоковые состояния, при которых резко падает продукция АТIII печенью и активируются его ингибиторы в крови (наиболее частая причина снижения концентрации АТIII).

Повышение концентрации АТIII в крови расценивают как фактор риска кровотечений и отмечают в следующих случаях:

- при вирусном гепатите, холестазе, тяжёлом остром панкреатите, раке поджелудочной железы;
- при дефиците витамина К;
- при приёме антикоагулянтов непрямого действия;
- во время менструации.

Протеин С

Референтные величины концентрации протеина С в плазме — 70–130%.

Протеин С — витамин К-зависимый гликопротеид плазмы крови. Синтезируется печенью в виде неактивного профермента, который под влия-

нием комплекса тромбин–тромбомодулин превращается в активную форму. Активированный протеин С — антикоагулянтный фермент, селективно инактивирующий Va и VIIa факторы путём их гидролиза в присутствии ионизированного кальция, фосфолипидов и его кофактора — протеина S, тем самым препятствуя переходу протромбина в тромбин.

Определение протеина С — дополнительный тест для оценки состояния антикоагулянтной системы. Дефицит протеина С связан с высоким риском развития тромбоза, особенно венозного тромбоза и тромбоза лёгочной артерии у молодых людей.

Дефицит протеина С — частая причина тромбозов у пожилых людей, поэтому определение его показано у больных старше 50 лет, страдающих тромбозами (у данной категории пациентов распространённость дефицита протеина С составляет 25–40%) [Samama M. et al., 1983; Angelo S.V. et al., 1996]. Недостаточность протеина С может быть двух типов: количественная (тип I) — низкая концентрация самого протеина, и качественная (тип II) — протеин присутствует, но он неактивен или мало активен. При врождённой гетерозиготной недостаточности протеина С его активность составляет 30–60%, при гомозиготной — 25% и ниже. Дальнейшие исследования показали, что резистентность к протеину С (неактивный протеин С) объясняется генетически обусловленным дефектом фактора V (и фактора VIII в других случаях) — аномалия Лейдена [Angelo S.V. et al., 1996]. Наиболее частая причина приобретённой резистентности к протеину С — нарушения в иммунной системе.

Особенность антикоагулянтного действия протеина С заключается в том, что он не оказывает влияния без присутствия кофактора — протеина S (так же, как гепарин неэффективен без АТIII), поэтому рекомендуют определять протеин С проводить совместно с протеином S.

Снижение концентрации протеина С в крови наблюдают при беременности, заболеваниях печени, дефиците витамина К, ДВС-синдроме, гемолитическом синдроме. При нефротическом синдроме протеин С может теряться с мочой. Непрямые антикоагулянты, пероральные контрацептивы снижают концентрацию протеина С.

Для лечения и профилактики тромбозов у больных со сниженной концентрацией протеинов C/S применяют антагонисты витамина К; однако из-за короткого периода их полужизни в крови, на начальном этапе терапии пероральными антикоагулянтами наблюдают транзиторное состояние гиперкоагуляции, обусловленное более быстрым падением содержания этих протеинов по сравнению с витамин К-зависимыми факторами свёртывания. В связи с этим у больных с исходно сниженной концентрацией протеинов C/S в крови высока вероятность развития некроза кожи, вызванного кумаринами. Во избежание этого эффекта таким больным рекомендуют начинать лечение антагонистами витамина К на фоне гепаринотерапии и отменять гепарин только после достижения требуемого стабильного уровня антикоагуляции [McLaughlin M.A. et al., 1996].

Протеин S

Референтные величины концентрации общего протеина S в плазме крови — 60–140%, свободного — 65–144%.

Протеин S — витамин К-зависимый гликопротеид плазмы. Циркулирует в крови в двух формах: свободной (40%) и связанной с C₄-компонентом

комплемента (60%). Они находятся в динамическом равновесии, но активным является только свободный белок. Протеин S — кофактор протеина C в процессе инактивации Va и VIIIa факторов свёртывания крови [Баркаган З.С., 1988]. Существующие в настоящее время тест-системы на основе ИФА позволяют определять концентрацию свободного протеина S, который имеет ведущее значение для клинической практики.

Содержание протеина S в крови у мужчин выше, чем у женщин. Непрямые антикоагулянты влияют на него слабее, чем на протеин C, это обусловлено тем, что протеин S синтезируется в эндотелиальных клетках печени и мегакариocyтах. При заболеваниях печени его уровень выше, чем протеина C. В связи с тем что основная часть протеина S связана с C₄ компонентом комплемента, при увеличении концентрации C₄ (острая фаза воспалительных заболеваний или обострение хронических) количество свободного протеина S снижается. Снижение концентрации протеина S в крови возможно при нефротическом синдроме вследствие его потерь.

Классификация недостаточности протеина S

- Тип I — недостаточность общего протеина S.
- Тип II — недостаточность свободного протеина S при нормальном или пограничном содержании общего протеина S.
- Тип III — дисфункция протеина S с ослабленной антикоагулянтной активностью.

Дефицит протеина S приводит к развитию венозного тромбоза, особенно у молодых людей.

В табл. 5-14 приведены данные о влиянии изменений показателей антикоагулянтной системы на риск развития тромбогеморрагических осложнений.

Таблица 5-14. Показатели антикоагулянтной системы и факторы риска развития тромбогеморрагических осложнений

Исследуемые показатели	Норма, %	Отклонение исследуемых показателей, %
АТIII	80–120	<80 — фактор высокого риска тромбоза >120 — фактор высокого риска геморрагий
Протеин C	70–130	<70 — фактор высокого риска тромбоза
Протеин S	60–140	<60 — фактор высокого риска тромбоза

В табл. 5-15 приведены основные эффекты эндогенных и экзогенных антикоагулянтов.

Таблица 5-15. Основные точки приложения действия антикоагулянтов

Антикоагулянты	Фазы плазменного гемостаза	Ингибируемые факторы свёртывающей системы крови
АТIII	I, II	Xa, XIIa, IXa
Протеин C	I, II	Va, VIIIa
Протеин S	I, II	Va, VIIIa
Гепарин: малые концентрации;	I, II	IXa, VIII, Xa, IIa

Продолжение табл. 5-15.

высокие концентрации	I, II, I II	На все факторы и агрегацию тромбоцитов
Непрямые антикоагулянты	I, II	Витамин К-зависимые факторы — II, VII, IX, X

Плазминовая (фибринолитическая) система

Показатели, характеризующие плазминовую систему:

- плазминоген;
- α_2 -антиплазмин (α_2 -АП);
- продукты ПДФ;
- D-димер.

Плазминоген

Референтные величины содержания плазминогена в плазме крови — 80–120%.

Плазминоген (профибринолизин) — неактивный предшественник фермента плазмина (фибринолизина). Определение плазминогена имеет важнейшее значение для оценки состояния фибринолитической системы.

Плазминовая система включает четыре основных компонента: плазминоген, плазмин, активаторы проферментов фибринолиза и его ингибиторы. Плазминоген превращается в плазмин под влиянием физиологических активаторов — веществ, активирующих фибринолиз. Они могут быть плазменного, тканевого и экзогенного (бактериального) происхождения. Тканевые активаторы образуются в ткани предстательной железы, лёгких, матки, плаценты, печени, сосудистой стенки. Активаторы плазминогена содержатся в секреторных жидкостях (к ним относится, в частности, урокиназа, вырабатываемая в почках). Экзогенный активатор плазминогена бактериального происхождения (стрептокиназа) активирует плазминоген, образуя с ним активный комплекс.

Плазминовая система в основном предназначена для лизиса фибрина, хотя плазмин легко может разрушать фибриноген, факторы V, VIII и другие. Мощная антиплазминовая система (α_1 -антитрипсин, α_2 -АП, α_2 -макроглобулин, АТIII) защищает эти белки от действия плазмина, сосредотачивая его действие на фибрине.

Нарушения в плазминовой системе. Под влиянием различных патологических процессов изменяются состояние плазминовой системы и продукция её отдельных компонентов. В результате активации плазминовой системы нарушается гемостаз и довольно часто развивается геморрагический фибринолитический синдром. Клинически он проявляется тяжёлыми кровотечениями вследствие множественных дефектов в системе гемостаза. Этот синдром может протекать латентно: кровоточивость отмечается у больных лишь в послеоперационном и послеродовом периодах при повреждении тканей. Чаще всего такие состояния выявляют у больных с поражениями печени в результате уменьшения синтеза ею антиплазминов, при поражении органов, богатых активаторами плазминогена, и при оперативных вмешательствах на них (при операциях по поводу рака предстательной железы,

лёгкого), реже — у пациентов с усиленной выработкой (лекарственной, бактериальной, стрессовой и др.) активаторов плазминогена или повышенной их концентрацией (табл. 5-16). Такой фибринолиз, обусловленный первичной активацией плазминовой системы как таковой и не отражающий реакцию организма на повышение образования фибрина, является первичным фибринолизом. Для его коррекции назначают антифибринолитические препараты типа антипротеаз (апротинин, ϵ -аминокапроновая кислота).

В большинстве случаев наблюдают вторичный фибринолиз вследствие активации плазминовой системы на образование фибрина в организме. При вторичном фибринолизе плазминовая активность вначале повышается, а затем постепенно снижается и, наконец, полностью исчезает из-за истощения запасов плазминогена. Нередко снижается концентрация и активаторов плазминогена на фоне сниженного или повышенного количества антиплазминов (табл. 5-16). На способности ряда препаратов превращать неактивный плазминоген в плазмин основано проведение тромболитической терапии у больных с ИМ и тромбоэмболиями — путём введения активаторов плазминогена (чаще всего препаратов стрептокиназы). При проведении тромболитической терапии необходим постоянный контроль за уровнем плазминогена в крови.

Таблица 5-16. Изменения в системе гемостаза при первичном и вторичном фибринолизе

Показатели	Фибринолиз	
	первичный	вторичный
Фибриноген	Снижен	Снижен
Плазминоген	Повышен	Снижен
α_2 -АП	Снижен	Повышен
ПДФ	Повышен	Повышен

Наиболее ярко сдвиги в плазминовой системе прослеживаются при ДВС-синдроме, когда вначале активация фибринолиза является защитной, саногенной реакцией, и поэтому ингибиторы плазмينا здесь противопоказаны.

Следует иметь в виду, что плазминоген, так же как и все другие белки острой фазы, повышается при инфекциях, травмах, опухолях и в последние месяцы беременности.

α_2 -Антиплазмин

Референтные величины содержания α_2 -АП в плазме крови — 80–120%.

α_2 -АП — основной быстродействующий ингибитор плазмينا. Он подавляет фибринолитическую и эстеразную активность практически мгновенно. Механизм его действия основан на том, что он препятствует адсорбции плазминогена на фибрине, таким образом снижает количество образующегося плазмина на поверхности сгустка и тем самым резко замедляет фибринолиз. Для специфического связывания α_2 -АП с фибриногеном необходимо присутствие фактора XIII. α_2 -АП характеризует состояние системы ингибиторов фибринолиза.

Определение α_2 -АП используют в комплексной оценке состояния плазминовой системы. При оценке содержания α_2 -АП нужно учитывать, что оно зависит и от содержания плазминогена, и от количества фибриногена в крови.

Снижение активности α_2 -АП наблюдают при тяжёлых гепатитах, циррозе печени, хронических тонзиллитах, ДВС-синдроме, тромболитической терапии стрептокиназой. У больных с хроническим течением ДВС-синдрома плазминоген активируется медленно и содержание α_2 -АП резко снижается, что связано с быстрым выведением комплекса α_2 -АП–плазмин. У больных с низким содержанием α_2 -АП–АП и пониженной активностью фибринстабилизирующего фактора послеоперационный период может осложниться кровотечением.

Повышение концентрации α_2 -АП в крови возможно у больных сахарным диабетом, перенёсших стрептококковую инфекцию, со злокачественными новообразованиями, острыми тромбозами, после оперативных вмешательств.

Продукты деградации фибриногена/фибрина

Референтные величины концентрации ПДФ в плазме крови — менее 10 мг/л.

ПДФ образуются в организме при активации системы фибринолиза (взаимодействия плазмينا с фибриногеном и фибрином), которая развивается в ответ на внутрисосудистое образование фибрина. ПДФ обладают анти-тромбопластинным, антитромбиновым и антиполимеразным действием. Активный плазмин вызывает последовательное асимметричное расщепление фибриногена/фибрина. Вначале от их α - и β -цепей отщепляются низкомолекулярные фрагменты. После их отщепления в плазме крови остаётся крупномолекулярный фрагмент X, который еще сохраняет способность образовывать фибрин (свёртываться) под влиянием тромбина. Затем под влиянием плазмينا фрагмент X расщепляется на фрагменты Y и D, а фрагмент Y — на фрагменты D и E. Крупномолекулярные фрагменты фибринолиза (фрагменты X и Y) получили название «ранние», а фрагменты D и E — «поздние» или конечные. Эти фрагменты расщепления фибриногена и фибрина и называют ПДФ. У здорового человека концентрация ПДФ чрезвычайно низка. Обнаружение повышенного содержания ПДФ — ранний диагностический признак ДВС-синдрома. Определение ПДФ в плазме крови может быть диагностическим показателем закупорки сосудов, которую трудно определить клинически. Увеличение их количества бывает при лёгочной тромбоэмболии, ИМ, тромбозах глубоких вен, в послеоперационный период, при осложнениях беременности (отслойка плаценты, эклампсия), у больных с различными злокачественными новообразованиями, лейкозами, при острой и ХПН, обширных травмах, ожогах, шоке, инфекционных заболеваниях, сепсисе, коллагенозах, парапротеинемиях и др. Постоянное обнаружение ПДФ имеет большое значение в диагностике хронической формы ДВС-синдрома.

D-димер

Референтные величины концентрации D-димера в плазме крови — менее 0,25 мкг/мл (250 мкг/л) или 0,5 мкг эквивалентов фибриногена/мл (500 мкг эквивалентов фибриногена/л).

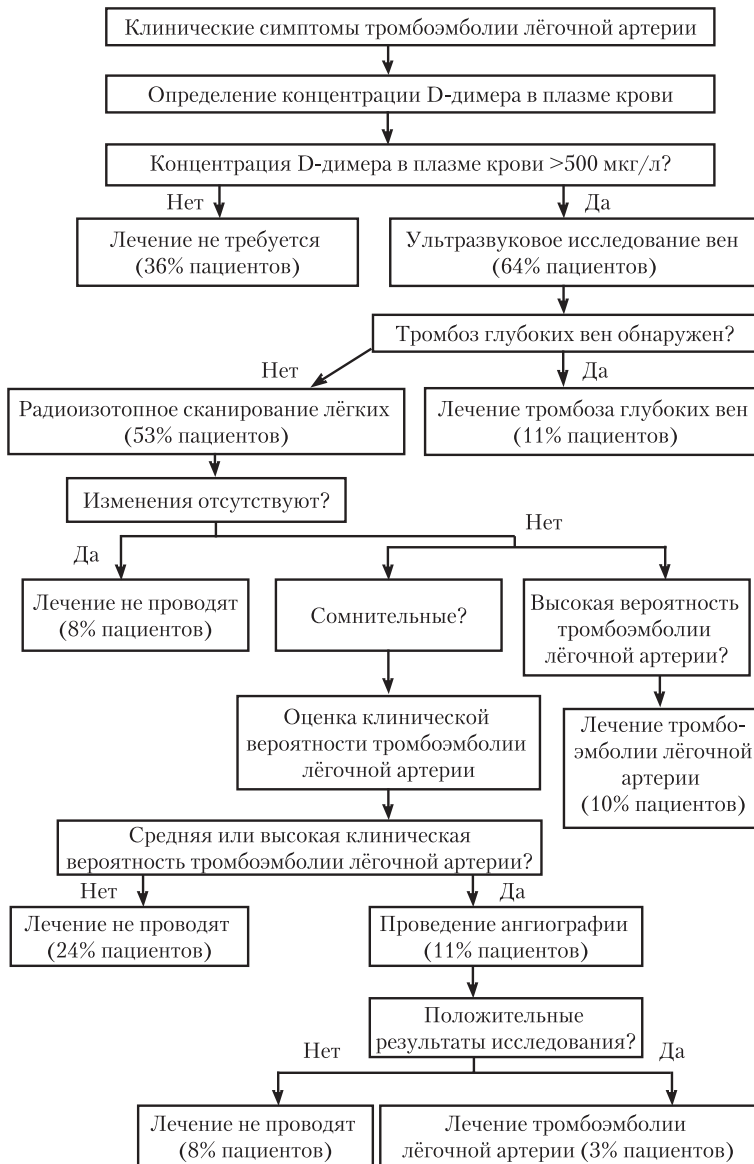


Рис. 5-7. Алгоритм диагностики тромбоэмболии лёгочной артерии

При расщеплении волокон фибрина образуются фрагменты — D-димеры. При определении с помощью специфических антисывороток содержания D-димеров можно судить, в какой степени в исследуемой крови выражен фибринолиз, но не фиброгенолиз. Повышенное содержания D-димера — один из главных маркёров активации системы гемостаза, поскольку отражает как образование фибрина в исследуемой крови, так и его лизис. Период выведения D-димера из кровотока составляет 6 ч, что значительно выше других маркёров активации коагуляционного каскада (фрагмента 1+2 — продукта протеолиза протромбина, тромбин-антитромбинового комплекса, фибринопептида А). В связи с этим образцы плазмы крови нельзя хранить более 6 ч.

Определение в плазме D-димера используется для исключения тромбоза любой локализации и диагностики ДВС-синдрома. При тромбозе любой лёгочной артерии содержание D-димера в плазме обычно превышает 0,5 мкг/мл (500 мкг/л). Алгоритм диагностики тромбоза лёгочной артерии представлен на рис. 5-7.

Повышенные концентрации D-димера в плазме крови могут быть при ИБС, ИМ, злокачественных опухолях, заболеваниях печени, активном воспалительном процессе, инфекционных заболеваниях, обширных гематомах, при тромболитической терапии, беременности, у лиц старше 80 лет.

Введение гепарина вызывает резкое и немедленное падение концентрации D-димера в плазме, которое продолжается более медленно и в дальнейшем при лечении прямыми антикоагулянтами. Назначение непрямых антикоагулянтов также сопровождается снижением содержания D-димера, но оно носит более плавный характер. Обычно на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами концентрация D-димера ниже 500 мкг/л достигается спустя 3 мес.

У пациентов с дефицитом тканевого активатора плазминогена или высокой активностью ингибитора активатора плазминогена (что приводит к снижению фибринолитической активности плазмы крови) концентрация D-димера может не повышаться даже при наличии тромбоза глубоких вен или тромбоза лёгочной артерии.

У больных ИМ и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей повышенная концентрация D-димера в плазме крови связана с увеличением вероятности развития осложнений. Повышение уровня D-димера и фибриногена у больных с постоянной формой мерцательной аритмии считают предвестником тромбоза глубоких вен и лёгочной артерии.

Инфекции, воспалительные процессы, геморрагические осложнения, наличие в крови ревматоидного фактора, образование фибрина при заживлении послеоперационных ран могут сопровождаться повышением концентрации D-димера.

Диагностическая чувствительность определения D-димера для диагностики тромбоза лёгочных артерий составляет 90%, специфичность — менее 50%, для диагностики тромбоза глубоких вен — 60–100% и 29–91% соответственно.

Концентрация D-димера в плазме крови повышается на ранних сроках беременности, достигая к её концу значений в 3–4 раза выше исходных. Значительно более высокие концентрации D-димера выявляют у женщин с осложнениями беременности (гестозы, преэклампсия), а также у беременных с сахарным диабетом и заболеваниями почек.

Глава 6

Лекарственный мониторинг

Одно из современных направлений в области клинической биохимии — лекарственный мониторинг. Контроль или монитори́рование ЛС в течение всего периода лечения представляет собой комплексную аналитическую проблему. Цели лекарственного мониторинга:

- определение правильного режима и дозировки ЛС индивидуально для каждого пациента;
- определение наиболее эффективной концентрации ЛС для достижения успешного лечения;
- предупреждение развития токсических эффектов;
- контроль происходящих изменений в каждый период лечения с возможностью менять дозировку препаратов в зависимости от состояния пациентов;
- изучение взаимозависимостей различных факторов при назначенной терапии.

Клинические показания к лекарственному мониторингу

- Риск передозировки применяемого ЛС.
- Отсутствие ожидаемого эффекта от применяемой дозы препарата.
- Необходимость определения терапевтической дозы ЛС и нет возможности оценить его эффективность более простым способом.
- Схожесть симптомов болезни пациента с симптомами токсического действия ЛС.
- Риск взаимодействия применяемых при лечении пациента ЛС между собой.
- Случаи, когда заболевание (заболевания) пациента может изменять абсорбцию ЛС, связывающую способность белков крови, выделение ЛС из организма, образование его активных метаболитов.
- Развитие противоположного ожидаемому клинического эффекта при применении ЛС.

ДИГОКСИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Концентрация дигоксина в сыворотке крови при применении в терапевтических дозах составляет 0,8–2 нг/мл (1,2–2,7 нмоль/л). Токсическая концентрация — более 2 нг/мл (более 2,7 нмоль/л).

Период полувыведения дигоксина у взрослых составляет 38 ч при нормальной функции почек и 105 ч при анурии. Время достижения состояния равновесия препарата в крови — 5–7 дней.

Дигоксин относится к наиболее часто применяемым сердечным гликозидам. Его обычно принимают в течение месяца. Абсорбция в ЖКТ составляет 60–80% принятой дозы. Из крови большая часть препарата выводится почками. Назначают дигоксин, в основном, при сердечной недостаточности и как антиаритмическое средство, наряду с другими препаратами (табл. 6-1). При хронических отравлениях диоксином чаще всего наблюдают гипок-

лиемии, а при острых отравлениях — гиперкалиемии. Большинство симптомов токсического действия дигоксина возникают при его концентрации в крови 3–5 нг/мл (3,8–6,4 нмоль/л). Более высокие концентрации, как правило, являются следствием неправильного забора крови на исследования.

Таблица 6-1. Клиническое использование сердечных гликозидов [Каркищенко Н.Н., 1996]

Параметры	Дигоксин	Дигитоксин
Период полувыведения, ч	38	168
Терапевтическая концентрация, нг/мл	0,8–2,0	14–26
Суточная доза, мг	0,125–0,5	0,05–0,2
Доза для быстрой дигитализации	0,5–0,75 мг каждые 8 ч, разделив на 3 дозы	0,2–0,4 мг каждые 8 ч, разделив на 3 дозы
Время наступления максимальной концентрации, ч	3–6	6–12

Правила забора крови на исследования. Материал для исследования — сыворотка крови. Образец крови лучше забирать через 12–24 ч после приёма последней дозы препарата. Гемолиз крови приводит к повышению результатов исследования.

Мониторинг концентрации дигоксина в крови следует проводить у пациентов, имеющих следующие факторы риска:

- нарушения электролитного состава крови (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия);
- сопутствующая патология (болезни почек, гипофункция щитовидной железы);
- приём дигоксина совместно с другими препаратами (диуретики, хинидин, β-адреномиметики).

Клинические признаки передозировки препарата — тошнота, рвота, диарея, анорексия, головные боли, галлюцинации, нарушения световосприятия, синусовая тахикардия, предсердная или желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада.

ДИГИТОКСИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Концентрация дигитоксина в сыворотке при применении в терапевтических дозах составляет 14–26 нг/мл. Токсическая концентрация — более 35 нг/мл.

Период полувыведения дигитоксина у взрослых — 5–7 дней.

Дигитоксин — сердечный гликозид, отличающийся от дигоксина длительностью действия, что связано с лучшей растворимостью в липидах. Дигитоксин практически полностью абсорбируется в ЖКТ. В сыворотке крови дигитоксин связывается с альбумином. Его действие на сократимость сердечной мышцы примерно такое же, как у дигоксина. Стандартная эффективная доза препарата составляет приблизительно 50% токсической. Это относительно высокое значение, поэтому следует контролировать концентрацию препарата в крови больных. Правила забора крови и симптомы интоксикации такие же, как у дигоксина.

ФЕНОБАРБИТАЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Концентрация фенobarбитала в сыворотке при применении в терапевтических дозах составляет 10–40 мг/л (65–172 мкмоль/л). Токсическая концентрация — более 45 мг/л (более 194 мкмоль/л).

Период полувыведения фенobarбитала у взрослых — 96 ч, у детей — 62 ч, у новорождённых — 103 ч. Время достижения состояния равновесия препарата в крови — 3–4 нед.

Фенobarбитал преимущественно используют в качестве антиконвульсанта. Его принимают перорально, препарат почти полностью (до 80%) всасывается в тонкой кишке. Максимальная концентрация препарата достигается через 2–8 ч после однократного приёма внутрь через 1,5–2 ч после внутримышечного введения. В плазме крови фенobarбитал связывается белками на 40–60%. Метаболизм протекает в печени путём окисления микросомальной системой цитохромов P450. Приблизительно 50% препарата экскретируется почками в неизменённом виде. Мониторинг фенobarбитала проводят у больных эпилепсией, получающих этот препарат.

Правила забора крови на исследование. Материал для исследования — сыворотка крови. Для исследования забирают образец венозной крови перед получением очередной дозы препарата. Первое измерение концентрации препарата проводят через 2 ч после внутривенного (начального) введения, а далее через 3–4 нед после начала лечения. Очередные контрольные исследования препарата в крови выполняются в случае:

- изменения дозы фенobarбитала;
- введения в курс лечения другого антиэпилептического препарата;
- появления признаков интоксикации;
- возобновления приступов эпилепсии;
- у беременных каждые 2–4 нед.

Признаки передозировки препарата: сонливость, нарушения координации, атаксия, нистагм.

ТЕОФИЛЛИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Концентрация теофиллина в сыворотке при применении в терапевтических дозах составляет 8–20 мкг/л (44–111 мкмоль/л). Токсическая концентрация — более 20 мкг/л (более 111 мкмоль/л).

Период полувыведения теофиллина у взрослых — 3,5 ч, у детей — 8–9 ч, у новорождённых — 103 ч.

Время достижения состояния равновесия препарата в крови (многократные пероральные дозы) у взрослых — 2 дня, у детей — 1–2 дня, у новорождённых — 2–6 дней.

Теофиллин угнетает фосфодиэстеразу, увеличивает уровень цАМФ в клетках, является антагонистом аденозиновых рецепторов в лёгких, вследствие чего бронхи расширяются. Из группы ксантинов теофиллин является наиболее эффективным бронходилататором.

Теофиллин используют, в первую очередь, при лечении бронхиальной астмы. Он быстро абсорбируется в ЖКТ, особенно при использовании в виде соли или двойной соли (аминофиллин). Концентрация теофиллина в крови у больных бронхиальной астмой зависит от схемы лечения. Максимальная концентрация в крови достигается через 60–90 мин после приёма

препарата. С мочой выводится приблизительно 13% введённого препарата. Действие препарата, предотвращающее появление спазма бронхов, развивается при концентрации препарата выше 10 мкг/л, оптимальная концентрация — 15 мкг/л.

Правила забора крови на исследования. Исследуют сыворотку венозной крови. Время забора образца крови:

- при внутривенном введении препарата:
 - через 30 мин после введения;
 - через 6 ч после начала лечения;
 - через 12–18 ч после начала лечения;
- при пероральном приёме — через 2 ч после приёма и непосредственно перед приёмом очередной дозы.

Токсические эффекты могут развиваться при концентрациях теофиллина в крови, превышающих 20 мкг/л. При концентрациях выше 20 мкг/л, но ниже 35 мкг/л примерно у 75% больных могут развиваться тошнота, рвота, головная боль, бессонница, возбуждённость. При концентрации выше 35 мкг/л — гипергликемия, снижение артериального давления, тахикардия, аритмия, гипоксия, судороги [Каркищенко Н.Н., 1996]. Диуретический эффект теофиллина способствует потере жидкости организмом больного. В результате может возникнуть тяжёлая дегидратация, особенно у детей.

ЛИТИЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Концентрация лития в сыворотке крови в норме составляет 0,14–1,4 ммоль/л, при приёме препаратов лития в терапевтических дозах — 0,8–1,3 ммоль/л. Токсическая концентрация — более 2 ммоль/л.

Ионы лития всасываются в ЖКТ. Он выделяется с мочой (95%), калом (1%) и потом (5%). Концентрация лития в слюне значительно выше его концентрации в сыворотке крови. Гематоэнцефалический барьер проницаем для лития, причём его концентрация в ликворе составляет 40% таковой в сыворотке крови. В организме человека наиболее богаты литием головной мозг, почки, сердечная мышца и печень. Литий специфически накапливается в тиреоцитах и вызывает у человека увеличение щитовидной железы.

Определение концентрации лития в сыворотке крови имеет важное значение при лечении препаратами лития, а также для диагностики отравлений литием.

У человека признаки дефицита лития не зарегистрированы.

В настоящее время лития карбонат применяют в психиатрической практике в дозах до 2,5 г/сут (72 ммоль), что повышает концентрацию лития в плазме до 0,5–1,5 ммоль/л. При этом следует учитывать, что в ряде случаев уже при концентрации 1,6 ммоль/л могут развиваться токсические явления. Терапия литием направлена на нормализацию обмена медиаторов в ЦНС. Ионы лития оказывают влияние и на некоторые звенья эндокринной системы, в частности на кору надпочечников, а также на секрецию АДГ. В психиатрической практике наибольший эффект достигается при профилактике аффективных расстройств.

Правила забора крови на исследования. Исследуют сыворотку венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют концентрацию лития исходно и перед введением очередной дозы препарата.

Известны случаи профессионального отравления аэрозолями лития, которые могут вызвать трахеит, бронхит, интерстициальную пневмонию и диффузный пневмосклероз. Попадание препаратов лития на кожу и слизистые оболочки может вызвать ожоги. Симптомы хронической интоксикации литием выражаются в общей слабости, сонливости, головокружении, утрате аппетита, боли при глотании, треморе.

Циклоспорин в крови

Концентрация циклоспорина в крови при применении в терапевтических дозах (пиковая концентрация) составляет 150–400 мг/мл. Токсическая концентрация — более 400 мг/мл.

Период полувыведения циклоспорина — 6–15 ч.

Циклоспорин широко применяют как эффективный иммунодепрессант для угнетения реакции «трансплантат против хозяина» после операции по пересадке костного мозга, почки, печени, сердца и при лечении некоторых аутоиммунных заболеваний.

Циклоспорин представляет собой жирорастворимый пептидный антибиотик, который нарушает на ранней стадии дифференциацию Т-лимфоцитов и блокирует их активацию. Он подавляет транскрипцию генов, кодирующих синтез ИЛ-2, 3, γ -интерферона и других цитокинов, продуцируемых антигенстимулированными Т-лимфоцитами, но не блокирует влияние других лимфокинов на Т-лимфоциты и взаимодействие их с Ag.

Препарат вводят внутривенно и принимают перорально. При пересадке органов лечение начинают за 4–12 ч до операции трансплантации. При трансплантации красного костного мозга исходную дозу циклоспорина вводят накануне операции.

Обычно исходную дозу препарата вводят внутривенно медленно (капельно в течение 2–24 ч) в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы из расчёта 3–5 мг/(кг·сут). В дальнейшем внутривенные инъекции продолжают в течение 2 нед, а затем переходят на пероральную поддерживающую терапию в дозе 7,5–25 мг/кг ежедневно.

После перорального приёма циклоспорин медленно и не полностью всасывается (20–50%). В крови 20% циклоспорина связывается с лейкоцитами, 40% — с эритроцитами и 40% находится в плазме на ЛПВП. В связи с таким распределением циклоспорина определение его концентрации в крови предпочтительнее, чем в плазме или сыворотке, так как более реально отражает истинную концентрацию. Циклоспорин почти полностью метаболизируется в печени и выводится с жёлчью. Время полувыведения препарата составляет 6–15 ч. Антikonвульсанты повышают метаболизм циклоспорина, а эритромицин, кетоконазол и блокаторы кальциевых каналов — снижают. Пик концентрации циклоспорина при пероральном приёме отмечают через 1–8 ч (в среднем — через 3,5 ч), снижение концентрации происходит через 12–18 ч. При внутривенном введении пик концентрации циклоспорина в крови наступает через 15–30 мин после окончания введения, снижение происходит через 12 ч.

Основной принцип оптимального применения циклоспорина — сбалансированный выбор между индивидуальной терапевтической и токсической концентрацией препарата в крови. Так как циклоспорин обладает выраженной внутри- и межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетики

и метаболизма, подобрать индивидуальную дозу препарата очень трудно. Кроме того, принимаемая доза циклоспорина плохо коррелирует с его концентрацией в крови. Для того чтобы добиться оптимальной терапевтической концентрации циклоспорина в крови, необходимо проводить её мониторинг.

Правила забора крови на исследования. Исследуют цельную венозную кровь. Кровь берут в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой через 12 ч после приёма или введения циклоспорина. При пересадке почки терапевтическая концентрация циклоспорина через 12 ч после приёма должна находиться в диапазоне 100–200 мг/мл, при пересадке сердца — 150–250 мг/мл, печени — 100–400 мг/мл, красного костного мозга — 100–300 мг/мл [Тиц Н., 1997]. Концентрация ниже 100 мг/мл не оказывает иммуносупрессивного эффекта. Вместе с тем в первые недели после трансплантации при концентрации циклоспорина ниже 170 мг/мл трансплантат может отторгнуться, поэтому необходимо поддерживать её на уровне 200 мг/мл или выше, спустя 3 мес концентрацию обычно уменьшают до 50–75 нг/мл и поддерживают на таком уровне всю оставшуюся жизнь пациента [Wallach J.M.D., 1996]. Периодичность мониторинга циклоспорина в крови: ежедневно при пересадке печени и 3 раза в неделю при трансплантации почек, сердца.

Наиболее распространённый побочный эффект циклоспорина — нефротоксичность, возникающая у 50–70% пациентов при пересадке почки и у трети пациентов при трансплантации сердца и печени. Циклоспориновая нефротоксичность может проявляться следующими синдромами:

- запоздалым началом функционирования пересаженного органа, что имеет место у 10% пациентов, не получающих циклоспорин, и у 35% получающих его; эту проблему можно разрешить при снижении дозы циклоспорина;
- обратимым снижением СКФ (может возникнуть при концентрации циклоспорина в крови 200 мг/мл и более, и всегда развивается при концентрации, превышающей 400 мг/мл); концентрация креатинина сыворотки крови начинает повышаться на 3–7-й день после увеличения концентрации циклоспорина, часто на фоне олигурии, гиперкалиемии и снижения почечного кровотока, и снижается через 2–14 дней после уменьшения дозировки циклоспорина;
- гемолитико-уремическим синдромом;
- хронической нефропатией с интерстициальным фиброзом, которая вызывает необратимую потерю почечной функции.

Обычно эти токсические эффекты обратимы при снижении дозировки препарата, но в большинстве случаев очень трудно дифференцировать циклоспориновую нефротоксичность от реакции отторжения трансплантата.

Другой тяжёлой, хотя и менее распространённый побочный эффект циклоспорина — гепатотоксичность. Поражение печени развивается у 4–7% пациентов с трансплантатами и характеризуется повышением активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и концентрации общего билирубина в сыворотке крови. Проявления гепатотоксичности зависят от дозы циклоспорина и обратимы при снижении дозировки.

Среди других побочных эффектов циклоспорина отмечают артериальную гипертензию и гипомagneмию.

Эффекты лекарственных препаратов на результаты лабораторных тестов

Многие используемые в клинической практике ЛС оказывают выраженное влияние на результаты лабораторных тестов. Врач должен знать и учитывать эти эффекты при оценке результатов анализов. В табл. 6-2 приведены данные о результатах влияния ЛС на различные лабораторные показатели [Wallach J.M.D., 1996].

Таблица 6-2. Эффекты ЛС на результаты лабораторных тестов

ЛС/группы ЛС	Лабораторные показатели																	
	Гепатотоксичность и холестаз	Нефротоксичность	Fe	Креатинин	Мочевина	Мочевая кислота	Са	Билирубин	АСТ/АЛТ	Глюкоза	ХС	T ₃	T ₄	Амилаза/Липаза	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Протромбиновое время
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Антигистаминные	+																	↓
Гепарин												↑	↓					↑
Декстран			↑		↑	↑		↑		↑								
Клофибрат	+					↓					↓							↑
Кофеин								↓		↑								
Кумарины	+					↓												↑
Леводопа						↑							↑					
Метотрексат	+					↑												
Прокаинамид	+																	
Теofilлин						↑		↑										
Фенитоин	+									↑		↑	↓					
Хинидин																		↑
Циклофосфамид	+																	
Витамины																		
Аскорбиновая кислота				↑		↑		↑	↑	↑								
Никотиновая кислота	+							↑										
Витамин А								↑			↑							
Витамин D											↑							
Витамин К																		↓

Продолжение табл. 6-2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Гормоны																		
АКТГ			↓			↓				↑			↓	↑	↑	↓	↓	
Анаболические и андрогены	+											↓						
ГК						↓	↓			↑					↑	↓	↑	
Эстрогены	+									↑	↓	↓	↑					
T ₄										↑	↓	↑	↑					↑
Противовоспалительные																		
Аллопуринол	+					↓												
Колхицин	+																	↓
Индометацин	+																	↑
Ацетилсалициловая кислота	+	+				↓						↑	↓					
Психотипные																		
Хлордиазепоксид	+											↓						
Лития карбонат		+										↓						
Фенобарбитал	+															↓		
Наркотические анальгетики																		
Кодеин								↑	↑					↑				
Тримеперидин								↑	↑					↑				
Морфин								↑	↑					↑				
Гипогликемические																		
Хлорпропамид	+																	
Толбутамид	+									↓								
Антигипертензивные																		
Гидралазин						↑	↑		↑	↑								
Метилдопа	+			↑		↑												↑
Резерпин										↑			↓					
Диуретики																		

Окончание табл. 6-2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Хлорталидон		+								↑								↑
Этакриновая кислота	+					↑				↑				↑	↓	↓	↓	↑
Фуросемид					↑	↑				↑					↓	↓	↓	
Тиазиды	+					↑	↑			↑				↑	↓	↓	↓	
Антибиотики																		
Амфотерицин В	+	+																
Ампициллин		+																
Цефалоридин		+																
Хлорамфеникол	+		↑		↑↓													
Эритромицин	+								↑									
Гентамицин	+	+																
Гризеофульвин	+	+																
Линкомицин	+																	
Налидиксовая кислота	+									↑								
Оксациллин	+	+																
Рифампицин	+	+																
Стрептомицин		+			↓													
Сульфаниламиды	+	+			↑		↓											
Тетрациклин	+	+																

Примечание: + — наличие изменений в лабораторных тестах, вызванные действием ЛС на орган; ↑ — величины могут быть увеличены или ложноположительны; ↓ — величины могут быть снижены или ложноотрицательны.

Глава 7

Иммунологические исследования

Иммунная система выполняет функцию защиты организма от чужеродных агентов и от изменённых потенциально опасных собственных компонентов. Термин «иммунный» происходит от латинского слова «свободный от». Иммунные механизмы отражают действие взаимосвязанных между собой клеток, тканей и органов, совокупность которых и называется иммунной системой.

Каждый человек отличается индивидуальной реактивностью иммунной системы в отношении различных возбудителей инфекционных заболеваний. Тем не менее, несмотря на это, формируемый иммунный ответ в отношении инфекционных агентов имеет общие для всех закономерности.

В обеспечении защиты организма от инфекционных агентов участвует целый ряд эффекторных механизмов, которые:

- противодействуют внедрению и распространению инфекционного агента в организме;
- оказывают на возбудителя инфекционного заболевания цитостатическое и цитотоксическое действие;
- нейтрализуют разнообразные факторы агрессии и патогенности микроорганизмов и продукты их жизнедеятельности;
- удаляют чужеродные Аг из сосудистого русла и организма;
- «запоминают» пространственную конфигурацию чужеродных Аг с тем, чтобы при повторном контакте с ними иммунный защитный эффект был более быстрым и эффективным.

Иммунные факторы защиты разделяют на две категории: антигеннеспецифические (врождённые) и антигенспецифические (приобретённые, адаптивные). Врождённые факторы защиты неспецифичны, действуют без участия механизмов распознавания и запоминания строения инфекционного агента, поэтому представляют одни и те же реакции на любой стимул при инвазии или повреждении. Приобретённые факторы способны распознавать и запоминать особенности молекулярной структуры инфекционного агента, в связи с чем при повторных контактах с ними защитный эффект может быть более быстрым и эффективным. В процессе иммунной защиты организма от инфекции антигеннеспецифические и антигенспецифические группы факторов тесно взаимосвязаны и взаимодействуют друг с другом.

К антигеннеспецифическим факторам иммунной защиты относятся:

- клетки пограничных тканей (кожи, слизистых оболочки дыхательных путей, пищеварительного и урогенитального тракта);
- резидентные клетки различных органов и тканей;
- клетки крови;
- эндотелиоциты и интима артерий;
- циркулирующие и выделяемые с секретами водорастворимые молекулы — антигеннеспецифические гуморальные факторы.

Антигенспецифические компоненты иммунной системы — Т- и В-лимфоциты и АТ. Из всех клеток иммунной системы только лимфоциты способны распознавать Аг, взаимодействовать с ним и обеспечивать формирование иммунологической памяти. Для обеспечения своих специфических функций Т- и В-лимфоциты содержат антигенраспознающие рецепторы, которые имеют внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический участки. Каждый лимфоцит имеет множество антигенраспознающих рецепторов. Взаимодействие антигенраспознающих рецепторов Т- и В-лимфоцитов с инфекционными агентами — первая фаза активации лимфоцитов и последующей их пролиферации и/или дифференцировки. В дальнейшем сигналы для реализации иммунного ответа на Аг подаются посредством цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-4 и др.) и прямым взаимодействием Аг с рецепторами. В результате антигенной активации в организме человека накапливаются лимфоциты антигенреактивного клона, которые и обеспечивают защиту от данного вида инфекционных агентов.

Исход любого инфекционного заболевания определяется свойствами возбудителя, количеством инфекционных агентов, их способностью размножаться и противостоять механизмам антиинфекционного иммунитета, набором и активностью антигеннеспецифических и антигенспецифических факторов иммунной защиты. В большинстве случаев на инфекционные агенты иммунная система отвечает сочетанно — как врождёнными, так и приобретёнными механизмами. Однако значимость антигеннеспецифических и антигенспецифических механизмов иммунной защиты от различных инфекционных агентов и даже на разных этапах инфекционного процесса может существенно варьировать.

Комплексное исследование иммунного статуса организма

В настоящее время клиническая иммунология стала связующим звеном между целым рядом медицинских дисциплин. В её основные задачи входят диагностика, прогноз и разработка способов лечения заболеваний человека, сопровождающихся различными дефектами иммунной системы. Изменения иммунной системы при заболеваниях следует рассматривать не изолированно, а в комплексе с другими важными системами жизнедеятельности организма. Комплексная оценка состояния различных звеньев иммунной системы должна учитывать как количественные, так и качественные изменения показателей иммунитета. Методы клинической иммунологии позволяют решать следующие задачи.

- Выявлять дефект того или иного звена иммунной системы (врождённые и приобретённые иммунодефициты).
- Диагностировать аутоагрессию против нормальных компонентов организма (аутоиммунные заболевания) и избыточное накопление иммунных комплексов (болезни иммунных комплексов).
- Выявлять дисфункции, при которых в том или ином звене иммунитета развиваются признаки гиперфункции в ущерб функционированию других звеньев (гипергаммаглобулинемия, болезнь тяжёлых цепей, миелома и др.).

- Осуществлять контроль за эффективностью иммунодепрессивной или иммуностимулирующей терапии.
- Проводить типирование и подбор доноров при пересадке органов и контроль за проведением иммунодепрессивной терапии при трансплантациях.
- Проводить фенотипирование гемобластозов.
- Диагностировать генетическую предрасположенность к соматическим заболеваниям.

Показаниями к назначению иммунологических исследований считают следующие заболевания и состояния.

- Подозрение на наличие генетически обусловленных дефектов иммунной системы (первичные иммунодефициты).
- Аутоиммунные заболевания.
- Аллергические состояния и заболевания.
- Инфекционные заболевания с затяжным и хроническим течением.
- Подозрение на наличие приобретённого иммунодефицита.
- Злокачественные новообразования.
- Проведение цитостатической, иммунодепрессивной и иммуномоделирующей терапии.
- Подготовка к серьёзным хирургическим вмешательствам и осложнённое течение послеоперационного периода.
- Обследование реципиентов до и после аллотрансплантации органов.

Исследование иммунного статуса в настоящее время включает в себя оценку следующих его компонентов:

- антигенспецифических (гуморальный и клеточный иммунитет);
- антигеннеспецифических (система неспецифической резистентности организма).

При этом антигенспецифические факторы включают гуморальный и клеточный иммунный ответ. Первый основан на выработке АТ, второй — на действии активированных тимусзависимых лимфоцитов (Т-лимфоцитов). Для иммунного ответа гуморального типа характерна выработка АТ, которые одновременно являются эффекторами В-звена иммунной системы. Для оценки этого звена используются исследования, которые характеризуют функциональную активность В-звена иммунитета и включают в себя определение концентраций Ig, уровня АТ после профилактической иммунизации, выявление ЦИК. Клеточный тип ответа характеризуется выработкой большого количества антигенспецифических активированных В- и Т-лимфоцитов. Оптимальный иммунный ответ реализуется только при взаимодействии гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Гуморальный иммунитет

Ig представляют собой характерный продукт секреции В-клеток на конечной стадии их дифференцировки, то есть плазматических клеток. Концентрация Ig в сыворотке крови отражает установившееся равновесие между их синтезом и распадом. Дефекты, связанные с нарушением метаболизма Ig, наблюдают при многих заболеваниях. Уменьшение содержания Ig в сыворотке крови может происходить по трем причинам:

- нарушение синтеза одного, нескольких или всех классов Ig;
- увеличение деструкции Ig;

■ значительные потери Ig (например, при нефротическом синдроме).

Общее следствие этих процессов — дефицит Ig и соответственно АТ. При нарушении синтеза Ig нарушаются и реакции иммунного ответа клеточного типа, опосредованные Т-лимфоцитами. Увеличение количества Ig может быть обусловлено усилением их синтеза или уменьшением интенсивности их распада. Повышенная выработка Ig — причина гипергаммаглобулинемии.

IgA В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

IgA включают в себя два вида специфических белков: сывороточный и секреторный. IgA в сыворотке крови содержится в форме мономера (на 90% IgA₁), входит в фракцию β-глобулинов и составляет до 15% Ig сыворотки крови. Секреторный IgA содержится в секретах (молоко, слюна, слёзная жидкость, секреты кишечного и респираторного тракта) и существует только в форме димера (IgA₁ и IgA₂). АТ класса IgA синтезируются, в основном, лимфоцитами слизистых оболочек в ответ на местное воздействие Аг, осуществляют защиту слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов, потенциальных аллергенов и аутоантигенов. Связываясь с микроорганизмами, IgA АТ тормозят их адгезию к поверхности клеток эпителия и препятствуют проникновению во внутреннюю среду организма, предупреждая тем самым развитие местных воспалительных процессов. Локальный синтез IgA обуславливает местный иммунитет. Проникая во внутреннюю среду организма, IgA инактивирует бактерии и вирусы, активирует комплемент по альтернативному пути. Время полужизни IgA — 6–7 сут.

У человека сывороточный IgA составляет менее 50% всего пула данного Ig. Референтные величины содержания IgA в сыворотке крови представлены в табл. 7-1 [Тиц Н, 1997].

Таблица 7-1. Референтные величины содержания IgA в сыворотке крови

Возраст	Концентрация, г/л
Дети:	
1–3 мес	0,06–0,58
4–6 мес	0,1–0,96
7–12 мес	0,36–1,65
2–3 года	0,45–1,35
4–5 лет	0,52–2,2
6–7 лет	0,65–2,4
10–11 лет	0,91–2,55
12–13 лет	1,08–3,25
Взрослые	0,9–4,5

Снижение концентрации IgA свидетельствует о недостаточности гуморального и местного иммунитета, нарушении синтеза или усилении катаболизма IgA, а также адсорбции его на иммунных комплексах. Изменения концентрации IgA при различных заболеваниях представлены в табл. 7-2.

Таблица 7-2. Изменения концентрации IgA в сыворотке крови при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес), врождённая гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Хронические заболевания печени	Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
Цирроз печени	новообразования иммунной системы;
Ревматоидный артрит	состояние после удаления селезёнки;
СКВ	кишечные и почечные синдромы потери белка;
Хронический лимфолейкоз	лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
Эндотелиомы, остеосаркомы	Острая вирусная, хроническая бактериальная инфекции
Моноклональная гаммапатия	
Миеломная болезнь	
Болезнь Вальденстрёма	
Кандидамикоз, муковисцидоз	
Болезни дыхательных путей	

IgM В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

IgM относятся к γ -глобулиновой фракции и составляют в ней приблизительно 5%. Они первыми вырабатываются в ответ на острую инфекцию, осуществляя антибактериальный иммунитет. К ним относятся изогемагглютинины, антибактериальные, гетерофильные АТ, ревматоидный фактор. IgM состоит в норме из 5 субъединиц, время полужизни — 5 сут. Референтные величины содержания IgM в сыворотке крови представлены в табл. 7-3 [Тиц Н, 1997].

Таблица 7-3. Референтные величины концентрации IgM в сыворотке крови

Возраст	Концентрация, г/л
Дети:	
1–3 мес	0,12–0,87
4–6 мес	0,25–1,2
2–3 года	0,46–1,9
4–5 лет	0,4–2
6–7 лет	0,55–2,1
10–11 лет	0,66–1,55
12–13 лет	0,7–1,5
Взрослые:	
Мужчины	0,5–3,2
Женщины	0,6–3,7

Поскольку IgM-АТ появляются на первом этапе иммунного ответа и находятся в основном в сосудистом русле, они играют важную защит-

ную роль при бактериемии на ранних стадиях инфекции. Многовалентность этих АТ делает их особенно активными в реакциях агглютинации и лизиса. Снижение их содержания свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета, нарушении синтеза или усилении катаболизма IgM, а также адсорбции его на иммунных комплексах при воспалительных процессах. Изменения концентрации IgM в сыворотке крови при различных заболеваниях представлены в табл. 7-4.

Таблица 7-4. Изменения концентрации IgM в сыворотке крови при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес)
Острые вирусные гепатиты	Врождённая гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Аутоиммунные заболевания	Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
Цирроз печени	новообразования иммунной системы;
Ревматоидный артрит	состояние после удаления селезёнки;
СКВ	кишечные и почечные синдромы потери белка
Эндотелиомы, остеосаркомы	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, ионизирующее излучение
Миеломная болезнь	Хроническая вирусная инфекция
Макроглобулинемия	Недостаточность гуморального иммунитета
Вальденстрёма	
Кандидамикоз, муковисцидоз	
Болезни дыхательных путей	
Моноклональная гаммапатия	
Острый и хронический лимфолейкоз	

IgG В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

IgG — основной компонент γ -глобулиновой фракции сыворотки крови. Они составляют основную часть всех Ig (80%) человека, являются важнейшими эффекторами гуморального иммунитета. Разнообразные АТ против бактерий, их токсинов, вирусов и других Аг относятся к IgG. Они содержатся не только в сосудистом русле, но и легко проникают в экстраваскулярное пространство, где осуществляют защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей, вируснейтрализующей, опсонизирующей и бактерицидной активности. АТ этого класса — основной защитный фактор у ребёнка первых недель жизни (проникают через плацентарный барьер в кровь плода). Время полужизни — 21–24 дня. Активируют комплемент по классическому пути. Референтные величины содержания IgG в сыворотке крови представлены в табл. 7-5 [Тиц Н., 1997].

Снижение содержания IgG свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета. Изменения концентрации IgG в сыворотке крови при различных заболеваниях отражены в табл. 7-6.

Таблица 7-5. Референтные величины концентрации IgG в сыворотке крови

Возраст	Концентрация, г/л
Дети:	
1–3 мес	2,7–7,8
4–6 мес	1,9–8,6
7–12 мес	3,5–11,8
2–3 лет	5,2–13,6
4–5 лет	5,4–14,2
6–7 лет	5,7–14,1
10–11 лет	7,3–13,5
12–13 лет	7,7–15,1
Взрослые	8–17

Таблица 7-6. Изменения концентрации IgG в сыворотке крови при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес), врождённая гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Острые и хронические заболевания печени	Гемоглобинопатии
Цирроз печени, вирусный гепатит	Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
Аутоиммунные заболевания	новообразования иммунной системы;
Ревматоидный артрит	состояние после удаления селезёнки;
Коллагенозы, ревматизм	кишечные и почечные синдромы потери белка
СКВ	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, ионизирующее излучение
Саркоидоз, муковисцидоз	Хроническая вирусная инфекция
Болезнь Вальденстрёма	
Миеломная болезнь	
Моноклональная гаммапатия	
Инфекционный мононуклеоз	
Хронический лимфолейкоз	
Реконвалесценция после бактериальной инфекции	
Острый период повторной инфекции	

ОБЩИЙ IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

С IgE (реагинами) тесно связан механизм атопических аллергических реакций. Они обладают способностью к быстрой фиксации на клетках кожи, слизистых оболочек, тучных клетках и базофилах, поэтому в свободном виде IgE присутствует в плазме крови в ничтожных количествах. Время полужизни IgE — 3 дня в сыворотке крови и 14 дней на мембранах тучных клеток и базофилов. При повторном контакте с Ag (аллергеном) взаимо-

действие реагиновых АТ и Аг происходит на поверхности базофилов и тучных клеток, что приводит к дегрануляции, высвобождению вазоактивных факторов (гистамина, серотонина, гепарина и др.) и развитию клинических проявлений анафилаксии. IgE обуславливает I тип гиперчувствительности немедленного типа — наиболее распространённый тип аллергических реакций. Помимо участия в аллергических реакциях I типа, IgE также принимает участие в защитном противогельминтном иммунитете. Референтные величины содержания общего IgE в сыворотке крови приведены в табл. 7-7.

Таблица 7-7. Референтные величины концентрации общего IgE в сыворотке крови

Возраст	Концентрация, кЕ/л
1–3 мес	0–2
3–6 мес	3–10
1 год	8–20
5 лет	10–50
15 лет	15–60
Взрослые	20–100

Определение содержания общего IgE в сыворотке крови применяют для диагностики атопических аллергических заболеваний (табл. 7-8).

Повышенную концентрацию IgE чаще выявляют у детей с аллергией и сенсибилизацией к большому количеству аллергенов. Частота выявления повышенного уровня IgE выше у больных детей с гиперчувствительностью к пищевым и пылевым аллергенам, чем у детей с гиперчувствительностью к домашней пыли и плесени.

Таблица 7-8. Основные болезни и состояния, сопровождающиеся повышением концентрации общего IgE в сыворотке крови

Болезни и состояния	Возможные причины
Аллергические болезни, обусловленные IgE АТ	Аллергены:
Атопические болезни:	
– аллергический ринит;	пыльцевые;
– атопическая бронхиальная астма;	пылевые;
– атопический дерматит;	пищевые;
– аллергическая гастроэнтеропатия	лекарственные;
Анафилактические болезни:	химические вещества;
– системная анафилаксия;	металлы;
– крапивница и ангионевротический отёк	чужеродный белок
Аллергический бронхопульмональный аспергиллёз	Неизвестны
Гельминтозы	IgE-АТ
Гипер-IgE-синдром (синдром Джоба)	Дефект Т-супрессоров
Селективный дефицит IgA	Дефект Т-супрессоров
Синдром Вискотта–Олдрича	Неизвестны
Тимусная аплазия (синдром Ди-Джорджи)	Неизвестны
IgE миелома	Неоплазия В-клеток
Реакция «трансплантат против хозяина»	Дефект Т-супрессоров

У взрослых определение концентрации IgE в сыворотке крови имеет меньшее диагностическое значение, чем у детей. Повышенный уровень IgE выявляют только у 50% больных atopической бронхиальной астмой. Наиболее высокие значения концентрации IgE в крови отмечают при гиперчувствительности к большому количеству аллергенов в комбинации с бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и аллергическим ринитом. При гиперчувствительности к одному аллергену концентрация IgE может быть в пределах нормы.

Аллергический бронхопульмональный аспергиллёз сопровождается значительным повышением содержания IgE в крови. Его концентрация повышена почти у каждого больного с аллергическим аспергиллёзом в период острой лёгочной инфильтрации. Нормальный уровень IgE у больных с активным заболеванием лёгких позволяет исключить диагноз аспергиллёза.

Определение IgE имеет важное значение для диагностики редкого заболевания — гипер-IgE-синдрома. Он характеризуется повышением концентрации IgE в крови до 2000–50 000 кЕ/л, эозинофилией, резко выраженной крапивницей и гиперемией на вдыхаемые аллергены, пыльцу, пищу, бактериальные и грибковые аллергены. Бронхиальная астма для данного синдрома нехарактерна.

В табл. 7-9 приведены диапазоны содержания общего IgE в сыворотке крови (у взрослых) при некоторых патологических состояниях.

При оценке результатов определения общего IgE следует иметь в виду, что примерно у 30% больных с atopическими заболеваниями концентрация IgE может быть в нормальной.

Снижение содержания IgE в крови выявляют при атаксии–телеангиэктазии вследствие дефекта Т-клеток.

Таблица 7-9. Концентрация общего IgE в сыворотке крови при некоторых патологических состояниях [Тотолян А.А., 1998]

Патологические состояния	Концентрация, кЕ/л
Аллергический ринит	120–1000
Атопическая бронхиальная астма	120–1200
Атопический дерматит	80–14 000
Аллергический бронхопульмональный аспергиллёз:	
ремиссия;	80–1000
обострение	1000–8000
IgE-миелома	15 000 и выше

При постановке диагноза аллергии недостаточно констатации повышения концентрации общего IgE в крови. Для поиска причинного аллергена необходимо выявлять специфические АТ класса IgE. В настоящее время лаборатории в состоянии определять аллергенспецифический IgE в сыворотке к более чем 600 аллергенам, наиболее часто вызывающим аллергические реакции у человека. Тем не менее и обнаружение аллергенспецифического IgE (к какому-либо аллергену или Ag) ещё не доказывает, что именно этот аллерген ответствен за клиническую симптоматику. Интерпретацию результатов исследований следует проводить только после сопоставления с клинической картиной и данными подробного аллерголо-

гического анамнеза. Отсутствие специфического IgE в сыворотке крови не исключает возможности участия в патогенезе заболевания IgE-зависимого механизма, так как местный синтез IgE и сенсибилизация тучных клеток могут происходить и в отсутствие специфических IgE в крови (например, при аллергическом рините). АТ других классов, специфичные для данного аллергена, особенно класса IgG, могут быть причиной ложноотрицательных результатов.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Содержание ЦИК в сыворотке крови в норме — 30–90 МЕ/мл.

ЦИК — комплексы, состоящие из Аг, АТ и связанных с ними компонентов комплемента C3, C4, C1q. В норме иммунные комплексы, образовавшиеся в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются. При увеличении их размера (при избытке Аг и присутствии в их структуре IgM, компонента комплемента C1q) комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы. Патологические реакции на иммунные комплексы могут быть обусловлены повышением скорости их образования над скоростью элиминации, дефицитом одного или нескольких компонентов комплемента или функциональными дефектами фагоцитарной системы. Определение содержания иммунных комплексов в сыворотке крови имеет важное значение в диагностике острых воспалительных процессов и аллергических реакций III типа, при которых уровень ЦИК повышается, а также при оценке эффективности проводимого лечения.

При аутоиммунных заболеваниях появляются реагирующие с тканями аутоантитела, оказывающие цитотоксическое действие, однако несравненно больший повреждающий эффект оказывают иммунные комплексы. Описано более сотни болезней, преимущественно обусловленных депонированием в различных органах, тканях или системах ЦИК с последующей активацией комплемента и лизосом клеток, развитием воспалительной реакции или деструкции тканей под влиянием Т-киллеров и макрофагов.

Повышение концентрации ЦИК в крови возможно для следующих заболеваний.

- Острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекциях.
- Аутоиммунных заболеваниях, коллагенозах, ревматизме, гломерулонефрите, аллергических альвеолитах, васкулитах, феномене Артюса.
- Иммунокомплексных заболеваний, сывороточной болезни.
- Аллергических реакций III типа.

ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Парапротеины в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Иммуноглобулинопатии, или гаммапатии, объединяют большую группу патологических состояний, характеризующихся поликлональной или моноклональной гипергаммаглобулинемией. Ig состоят из двух тяжёлых (H) цепей (молекулярная масса 50 000) и двух лёгких (L) цепей (молекулярная масса 25 000). Цепи соединены дисульфидными мостиками и состоят из структур, которые называются доменами (H — из 4, L — из 2 доменов). При действии протеолитических ферментов Ig разделяются на фрагмен-

ты: Fc-фрагмент и Fab-фрагмент. Тяжёлые цепи Ig человека представлены пятью структурными вариантами, которые обозначают буквами греческого алфавита: γ , α , μ , δ , ϵ . Им соответствуют 5 классов Ig — G, A, M, D, E. Лёгкие цепи представлены двумя структурно различными вариантами: κ (каппа) и λ (лямбда), которым соответствуют два типа Ig каждого класса. В каждой молекуле Ig обе тяжёлые и обе лёгкие цепи идентичны. У всех людей в норме присутствуют Ig всех классов и обоих типов, но их относительное содержание неодинаково. Соотношение молекул κ и λ в пределах разных классов Ig также неодинаково. Выявление нарушения соотношений Ig или их фрагментов играет важнейшую роль в диагностике моноклональных иммуноглобулинопатий.

Моноклональная иммуноглобулинопатия (парапротеинемия) — синдром, выражающийся в накоплении в сыворотке крови и/или моче больных однородных по всем физико-химическим и биологическим параметрам Ig или их фрагментов. Моноклональные Ig (парапротеины, М-протеины) — продукт секреции одного клона В-лимфоцитов (плазматических клеток), поэтому представляют собой пул структурно гомогенных молекул, имеющих тяжёлые цепи одного класса (субкласса), лёгкие цепи одного типа и вариабельные области одинакового строения. Моноклональные иммуноглобулинопатии принято разделять на доброкачественные и злокачественные. При доброкачественных формах моноклональных гаммапатий пролиферация плазматических клеток контролируется (возможно, иммунной системой) таким образом, что клинические симптомы отсутствуют. При злокачественных формах происходит бесконтрольная пролиферация лимфоидных или плазматических клеток, которая и обуславливает клиническую картину заболевания. Классификация моноклональных иммуноглобулинопатий приведена в табл. 7-10.

Таблица 7-10. Классификация моноклональных иммуноглобулинопатий

Категория моноклональных гаммапатий	Характер патологии	Концентрация патологического Ig в сыворотке крови, г/л
В-клеточные злокачественные	Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрёма Плазмоцитома (солитарная — костная и экстрамедуллярная), лимфома, хронический лимфолейкоз, болезнь тяжёлых цепей	Более 25 Значительно ниже 25
В-клеточные доброкачественные	Моноклональные гаммапатии неясного генеза	Ниже 25
Иммунодефицитные состояния с дисбалансом Т- и В-звеньев иммунной системы	Первичные (синдромы Вискотта–Олдрича, Ди-Джорджи, Незелефа, тяжёлого комбинированного иммунодефицита) Вторичные (возрастные, вызванные применением иммунодепрессантов, сопутствующие онкологическим заболеваниям нелимфоидной природы (например раку толстой кишки, молочной железы, предстательной железы и др.)	Ниже 2,5 Ниже 2,5

Продолжение табл. 7-10

Иммунодефицитные состояния с дисбалансом Т- и В-звеньев иммунной системы Гомогенный иммунный ответ	Перестройка иммунной системы после пересадки красного костного мозга	Ниже 2,5
	Антигенная стимуляция в раннем онтогенезе (внутриутробная инфекция)	Ниже 2,5
	Бактериальные инфекции	Ниже 2,5
	Аутоиммунные заболевания, такие как криоглобулинемия, СКВ, ревматоидный артрит и др.	Ниже 2,5

Иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови позволяет выявлять моноклональные (патологические) IgA, IgM, IgG, цепи H и L, парапротеины. При обычном электрофорезе нормальные Ig, разнородные по свойствам, располагаются в зоне γ , образуя плато или широкую полосу. Моноклональные Ig вследствие своей однородности мигрируют преимущественно в зону γ , изредка в зону β и даже в область α , где образуют высокий пик или чётко ограниченную полосу (М-градиент).

Множественная миелома (болезнь Рустицкого-Калера) — самый частый парапротеинемический гемобластоз; его выявляют не реже, чем хронические миело- и лимфолейкозы, лимфогранулематоз и острые лейкозы. Класс и тип секретируемых миеломой патологических Ig определяет иммунохимический вариант заболевания. Частота классов и типов патологических Ig при миеломе в целом коррелирует с соотношением классов и типов нормальных Ig у здоровых людей (табл. 7-11).

Наряду с повышением содержания патологических Ig в сыворотке больных множественной миеломой определяют нормальные Ig в сниженной концентрации. Содержание общего белка резко повышено — до 100 г/л. Активность процесса при G-миеломе оценивают по количеству плазмодитов в стерильном пунктате, концентрации креатинина и кальция в сыворотке крови (их повышение кальция свидетельствует о прогрессировании заболевания). Концентрация М-протеина (в моче он называется белком Бенс-Джонса) служит критерием для оценки прогрессирования заболевания при А-миеломе. Концентрация парапротеинов в сыворотке и моче варьирует в течении болезни под воздействием терапии.

Для постановки диагноза множественной миеломы необходимо наличие следующих критериев [DeVita V.T. et al., 1989].

Большие критерии

1. Плазмцитомы по результатам биопсии.
2. Плазмцитоз в красном костном мозге (более 30% клеток).
3. Пики моноклональных (патологических) Ig при электрофорезе сывороточного белка: более 35 г/л для пика IgG или более 20 г/л для пика IgA. Экскреция κ - и λ -цепей в количестве 1 г/сут и более, выявленная с помощью электрофореза мочи у больного без амилоидоза.

Малые критерии

1. Плазмцитоз в красном костном мозге 10–30% клеток.
2. Пик P_{lg} в сыворотке крови в количестве меньше, чем указано выше.
3. Литические поражения костей.
4. Концентрация нормального IgM ниже 0,5 г/л, IgA ниже 1 г/л или IgG ниже 0,6 г/л.

Таблица 7-11. Основные иммунохимические варианты множественной миеломы и их характеристика

Название варианта	Патологические Ig сыворотки крови	Патологические Ig мочи (тип лёгких цепей)	Частота, %
G-миелома	Gκ Gλ Gκ или Gλ	κ λ —	55–65
A-миелома	Aκ Aλ Aκ или Aλ	κ λ —	
D-миелома	Dκ Dλ Dκ или Dλ	κ λ —	
E-миелома	Eκ Eλ Eκ или Eλ	κ λ —	2–5
Болезнь лёгких цепей (миелома Бенс-Джонса)	Нет	κ λ	
Несекретирующая миелома	Нет	—	1–4
Диклональные миеломы	Разные соотношения двух патологических Ig и более	—	
M-миелома	Mκ Mλ Mκ или Mλ	κ λ	0,5

Для постановки диагноза множественной миеломы необходим как минимум 1 большой и 1 малый критерий или 3 малых с обязательным наличием критериев, приведённых в пунктах 1 и 2.

Для определения стадии миеломы используют стандартизирующую систему Дьюри-Сальмона, которая отражает объём опухолевого поражения (табл. 7-12) [Munker R. et al., 2000].

Все группы миелом делятся на подклассы в зависимости от состояния функции почек: А — концентрация креатинина в сыворотке крови ниже 2 мг% (176,8 мкмоль/л), В — более 2 мг%. При миеломной болезни высокая концентрация β₂-микроглобулина в сыворотке крови (более 6000 нг/мл) предполагает неблагоприятный прогноз, так же как и высокая активность ЛДГ (выше 300 МЕ/л, постановка реакции при 30 °С), анемия, почечная недостаточность, гиперкальциемия, гипоальбуминемия и большой объём опухоли.

Болезни лёгких цепей (миелома Бенс-Джонса) составляют приблизительно 20% случаев миелом. При миеломе Бенс-Джонса образуются исключительно свободные лёгкие цепи, которые выявляют в моче (белок Бенс-Джонса), при отсутствии сывороточного патологического Ig (М-градиента).

Таблица 7-12. Стадии множественной миеломы

Стадия	Критерии	Масса опухоли (количество клеток), $\times 10^{12}/\text{м}^2$
I	Малая миелома при наличии следующих критериев: концентрация Hb в крови выше 100 г/л; концентрация общего кальция в сыворотке крови в норме (<3 ммоль/л); отсутствие изменений в костях при радиографии или солитарная плазмацитома кости; низкая концентрация парапротеинов в сыворотке крови (IgG ниже 50 г/л, IgA ниже 30 г/л); L-цепей (белок Бенс-Джонса) в моче менее 4 г/24 ч	$<0,6$
II	Промежуточная миелома (критерии находятся между I и III стадиями)	0,6–1,2
III	Большая миелома при наличии одного и более из следующих критериев: концентрация Hb в крови ниже 85 г/л; концентрация общего кальция в сыворотке крови выше 12 мг% (3 ммоль/л) обширное поражение скелета или крупные переломы высокая концентрация парапротеинов в сыворотке крови (IgG более 70 г/л, IgA более 50 г/л); L-цепей (белок Бенс-Джонса) в моче более 12 г/24 ч	$>1,2$

К редким иммунохимическим вариантам миеломной болезни относятся несекретирующая миелома, при которой парапротеины можно обнаружить только в цитоплазме миеломных клеток, а также диклоновые миеломы и М-миелома.

Макроглобулинемия Вальденстрёма — хронический сублейкемический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами клеток, синтезирующими РIgM (макроглобулин). Опухоль обладает низкой степенью злокачественности. В красном костном мозге обнаруживают пролиферацию мелких базофильных лимфоцитов (плазмацитоидных лимфоцитов), повышено количество тучных клеток. На электрофореграмме белков сыворотки крови выявляют М-градиент в зоне β - или γ -глобулинов, реже парапротеин не мигрирует в электрическом поле, оставаясь на месте. Иммунохимически он представляет РIgM с одним типом лёгких цепей. Концентрация РIgM в сыворотке крови при макроглобулинемии Вальденстрёма колеблется от 30 до 79 г/л. У 55–80% больных обнаруживают белок Бенс-Джонса в моче. Концентрация нормальных Ig в крови снижается. Почечная недостаточность развивается нечасто.

Лимфомы. Наиболее часто регистрируют IgM-секретирующие лимфомы, второе место занимают парапротеинемические лимфомы, секретирующие IgG, лимфомы с IgA-парапротеинемией выявляют крайне редко. Снижение концентрации нормальных Ig (обычно в небольшой степени) при лимфомах регистрируют у большинства больных.

Болезни тяжёлых цепей — В-клеточные лимфатические опухоли, сопровождающиеся продукцией моноклональных фрагментов тяжёлых цепей Ig. Болезни тяжёлых цепей наблюдают очень редко. Существует 4 разновидности болезни тяжёлых цепей: α , γ , μ , δ . Болезнь тяжёлых цепей γ обычно возникает у мужчин моложе 40 лет, характеризуется увеличением печени, селезёнки, лимфатических узлов, отёком мягкого неба и языка, эритемой, лихорадкой. Деструкция костей, как правило, не развивается. Концентрация патологического глобулина в сыворотке крови невысока, СОЭ нормальная. В костном мозге обнаруживают лимфоидные клетки и плазматические клетки разной степени зрелости. Заболевание протекает быстро и заканчивается смертью в течение нескольких месяцев. Болезнь тяжёлых цепей выявляют в основном у пожилых людей, она чаще проявляется гепатоспленомегалией. Субстрат опухоли — лимфоидные элементы разной степени зрелости. Описаны единичные случаи болезни тяжёлых цепей δ , она протекает как миеломная болезнь. Болезнь тяжёлых цепей α — наиболее частая форма, развивающаяся главным образом у детей и лиц до 30 лет, 85% случаев зарегистрировано в Средиземноморье. Иммуноэлектрофорез сыворотки крови и мочи — единственный метод диагностики заболевания, так как классический М-градиент на электрофореграмме белков сыворотки крови часто отсутствует.

Реактивные парапротеинемии возникают при наличии генетической предрасположенности в ответ на бактериальные и вирусные инфекции (гепатит, ЦМВ-инфекция) или паразитарные инвазии (лейшманиоз, токсоплазмоз, шистосомоз). Эта форма моноклональной иммуноглобулинопатии зарегистрирована при трансплантации органов, лечении цитостатиками, наследственных или приобретённых иммунодефицитах. Преходящие парапротеинемии характеризуются низкими концентрациями P_{Ig} в сыворотке крови, отсутствием или следовыми количествами белка Бенс-Джонса в моче.

Ассоциированная парапротеинемия сопровождает ряд заболеваний, в патогенезе которых играют роль иммунные механизмы: аутоиммунные заболевания, опухоли, хронические инфекции. К таким заболеваниям относятся AL-амилоидоз и криоглобулинемии (см. ниже).

Идиопатические парапротеинемии возникают у лиц пожилого возраста и могут представлять собой предмиеломные состояния. В таких случаях необходимо тщательное обследование для выявления начальной стадии заболевания и длительное динамическое наблюдение.

Признаки доброкачественной парапротеинемии включают: отсутствие белка Бенс-Джонса, изменений концентрации нормальных Ig, количество плазматических клеток в пунктате красного костного мозга менее 15%, лимфоцитов менее 20%, концентрация сывороточного парапротеина ниже 30 г/л.

ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ МОЧИ

Парапротеины в моче в норме отсутствуют.

При иммуноглобулинопатии увеличение концентрации сывороточных протеинов, в особенности макроглобулинов, или Ig, объединённых в иммунные комплексы с факторами свёртывания крови или иными Ag, обуславливает повышение вязкости крови, что в свою очередь приводит к нарушениям кровообращения в мелких сосудах и повреждению их стенок иммунными комплексами. В этих случаях в первую очередь страдают почки, что проявляется протеинурией. Характеристика протеинурий необ-

хода для уточнения природы иммуноглобулинопатий. Одна из причин протеинурии — появление патологических белков в моче у больных миеломной болезнью. Повышенное содержание общего белка мочи отмечают почти у 90% таких больных. Иммуноэлектрофорез белков мочи позволяет выявить патологические PIgA , PIgM , PIgG , H -цепи, белок Бенс-Джонса. Приблизительно 15–20% всех случаев миеломной болезни представлены миеломой Бенс-Джонса, характеризующейся образованием исключительно моноклональных лёгких цепей. Моноклональные лёгкие цепи также обнаруживают в 50–60% случаев IgG - и IgA -парапротеинемий и практически у всех больных D -миеломой. При макроглобулинемии Вальденстрёма белок Бенс-Джонса обнаруживают в 60–70% случаев, но общее количество белка в моче не превышает 200 мг/сут. Идентификация белка Бенс-Джонса в моче имеет особое диагностическое и прогностическое значение. Этот белок, проникая в каналы, повреждает их эпителий и инфильтрирует интерстиций, в результате чего происходит склерозирование стромы почки, что приводит к развитию почечной недостаточности — наиболее частой причиной летального исхода при миеломной болезни. При обнаружении белка Бенс-Джонса необходимо его типирование: нефротоксическое действие белка типа λ значительно выше, чем белка типа κ .

Выделение белка Бенс-Джонса с мочой, как правило, свидетельствует о наличии опухолевого процесса, поскольку при реактивных парапротеинемиях он не образуется. Поэтому раннее выявление белка Бенс-Джонса в моче даже в следовых количествах необходимо для ранней диагностики множественной миеломы. Следует помнить, что выделение белка Бенс-Джонса с мочой наблюдают почти в 50% случаев хронического лейкоза.

Клеточный иммунитет

Исследование клеточного иммунитета необходимо для выявления первичного или вторичного иммунодефицитов, а также для контроля за проведением иммуностимулирующей терапии. Клеточный иммунитет представлен различными популяциями T - и B -лимфоцитов, соотношение которых играет важную роль для оценки состояния этого звена иммунитета.

На своей поверхности B -клетки несут молекулы Ig , которые функционируют как рецепторы для Ag . Наряду с этим они имеют рецепторы к Fc -фрагментам Ig и к компонентам комплемента. B -система имеет непосредственное отношение к выработке Ig , ответственных за иммунные реакции организма. Сами по себе B -клетки неспособны распознать чужеродные Ag без T -клеток.

T -лимфоциты несут на своей поверхности маркёры — Ag , которые объединены в кластеры дифференцировки (CD). T -лимфоциты выступают в роли первичных стимуляторов B -лимфоцитов и моноцитов крови, тканей. Это достигается либо посредством выделения ими гуморальных факторов (IL и лимфокинов), либо путём прямого контакта с B -клетками. Для оценки T -звена клеточного иммунитета исследуют количество T -лимфоцитов, T -хелперов, T -киллеров, T -супрессоров, а также оценивают функциональную активность T -лимфоцитов.

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО B -ЛИМФОЦИТОВ (CD20) В КРОВИ

Общее количество CD20 -лимфоцитов в крови для взрослых в норме составляет 8–19%, абсолютные значения — $0,19\text{--}0,38 \times 10^9/\text{л}$.

CD20 -лимфоциты — клетки гуморального иммунитета, ответственные за синтез AT . Они образуются в костном мозге из стволовых клеток, где про-

ходят первые этапы дифференцировки. Согласно современным представлениям, развитие В-лимфоцитов проходит стадийно от стволовой клетки к ранним и поздним предшественникам и, наконец, к зрелой клетке. В-лимфоциты преимущественно концентрируются в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 15–20% их общего количества. Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов: В-лимфоциты с IgM-рецепторами составляют 3–10%; с IgG-рецепторами — 2–6%, с IgA-рецепторами — 1–3%. С нарушением соотношения В-лимфоцитов связаны многие заболевания. Недостаточность В-клеток ведёт к тяжёлым иммунодефицитам, а их избыточная активность — к развитию аутоиммунной патологии.

Следует отметить, что количество В-лимфоцитов в периферической крови, достаточно стойкий показатель гомеостаза, мало изменяющийся при различных воздействиях, поэтому отклонение его величины от нормальной может служить одним из важных критериев иммунопатологии.

Во второй половине нормально развивающегося воспалительного процесса в большинстве случаев относительное количество В-лимфоцитов в крови повышается (особенно при вирусных инфекциях). Как правило, данный показатель повышается параллельно увеличению регионарных лимфатических узлов. Относительное содержание В-лимфоцитов обычно увеличивается при затяжных воспалительных процессах. Для клинициста наиболее важное значение имеет анализ уровня В-лимфоцитов после окончания клинических проявлений воспалительного процесса. Во всех случаях нормализация относительного количества В-лимфоцитов указывает на полное окончание процесса. Заболевания и состояния, при которых изменяется количество CD20-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-13.

Таблица 7-13. Заболевания и состояния, при которых изменяется количество лимфоцитов CD20 в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Острые бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции ВИЧ-инфекция (начальный период) Хронические заболевания печени, цирроз печени, вирусный гепатит Аутоиммунные заболевания Ревматоидный артрит СКВ Ревматизм, коллагенозы Саркоидоз, муковисцидоз Болезнь Вальденстрёма Инфекционный мононуклеоз Хронический лимфолейкоз Моноклональная гаммапатия Острый период повторной инфекции, иммунный ответ на тимуснезависимые Ag	Физиологическая гипогаммаглобулинемия у детей (в возрасте 3–5 мес) Врождённая гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия Новообразования иммунной системы Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Состояние после удаления селезёнки Недостаточность гуморального иммунитета

АКТИВИРОВАННЫЕ В-ЛИМФОЦИТЫ (CD23) В КРОВИ

Нормальное количество CD23-лимфоцитов в крови у взрослых составляет 6–12%.

Показатель характеризует активность иммунного ответа на митогены. Увеличение активированных В-лимфоцитов (CD23) в крови может свидетельствовать о развитии аутоиммунного или атопического воспалительного процесса.

В-ЛИМФОЦИТЫ, НЕСУЩИЕ IgA, В КРОВИ

Нормальное относительное количество В-лимфоцитов, несущих IgA, в крови у взрослых составляет 1–3%, абсолютное количество — $0,02–0,06 \times 10^9/\text{л}$.

В-лимфоциты неоднородны в своей популяции и выполняют различные функции, основная из которых — секреция Ig. Зрелые В-лимфоциты экспрессируют Ig на клеточной мембране. Такие мембранные Ig функционируют как антигенспецифические рецепторы и являются важнейшими маркерами В-лимфоцитов.

В-лимфоциты, несущие IgA, — клетки гуморального иммунитета, ответственные за синтез АТ. Они образуются в красном костном мозге и скапливаются в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 1–3% их общего количества. Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов. Нарушение соотношения характерно для недостаточности гуморального иммунитета. Определение количества В-лимфоцитов с Ig-рецепторами играет важную роль в установлении типа миеломы, а при лимфопролиферативных заболеваниях — для установления локализации блока созревания В-лимфоцитов. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgA, представлены в табл. 7-14.

Таблица 7-14. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgA

Повышение показателя	Снижение показателя
Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес)
Хронические заболевания печени, цирроз	Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Ревматоидный артрит	Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
СКВ	новообразования иммунной системы;
Хронический лимфолейкоз	состояние после удаления селезенки;
Эндотелиомы, остеосаркомы	лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
Миеломная болезнь	Острая вирусная инфекция
Макроглобулинемия Вальденстрёма	Хроническая бактериальная инфекция
Кандидамикоз, муковисцидоз	
Болезни дыхательных путей (бронхиальная астма, туберкулёз)	
Моноклональная гаммапатия	

В-ЛИМФОЦИТЫ, НЕСУЩИЕ IgM, В КРОВИ

В норме относительное количество В-лимфоцитов, несущих IgM, в крови у взрослых составляет 3–10%, абсолютное количество — $0,07\text{--}0,17 \times 10^9/\text{л}$.

В-лимфоциты, несущие IgM, — клетки гуморального иммунитета, ответственные за синтез АТ. Они образуются в красном костном мозге и скапливаются в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 3–10% их общего количества. После связывания Аг поверхностными IgM-рецепторами В-лимфоцитов последние активируются и подготавливаются к синтезу ДНК и делению. Для пролиферации В-лимфоцитов необходимы ростовые факторы (ИЛ-4), а для образования иммуноглобулин-продуцирующих плазматических клеток — ИЛ-5 и ИЛ-6 (факторы, определяющие дифференцировку В-лимфоцитов).

Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов. Нарушение соотношения характерно для недостаточности гуморального иммунитета.

Повышение количества В-лимфоцитов с IgM-рецепторами характерно для острой фазы воспалительного процесса. Если повышения В-лимфоцитов с IgM рецепторами в острый период заболевания не выявляют, это свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета, связанного с нарушением синтеза IgM. Количество В-лимфоцитов с IgM-рецепторами повышается раньше, чем увеличение концентрации IgM в крови, поэтому данный показатель можно использовать для ранней диагностики инфекционных заболеваний. Для миеломы, синтезирующей IgM, характерно преобладание в крови В-лимфоцитов с IgM-рецепторами. При лимфолейкозах определение количества В-лимфоцитов с IgM рецепторами в крови позволяет уточнить локализацию блока созревания В-лимфоцитов. Отсутствие или небольшое количество В-лимфоцитов с IgM рецепторами свидетельствует о том, что блок произошел на уровне пре-В-лимфоцитов. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgM, представлены в табл. 7-15.

Таблица 7-15. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgM

Повышение показателя	Снижение показателя
Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес)
Хронические заболевания печени, цирроз	Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Аутоиммунные заболевания	Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
Ревматоидный артрит	новообразования иммунной системы;
СКВ	состояние после удаления селезёнки;
Острый и хронический лимфолейкоз	лечение цитостатиками и иммунодепрессантами;
Эндотелиомы, остеосаркомы	ионизирующее излучение
Миеломная болезнь	Хроническая вирусная инфекция
Макроглобулинемия Вальденстрёма	
Кандидамикоз, муковисцидоз	
Болезни дыхательных путей (бронхиальная астма, туберкулёз)	
Моноклональная гаммапатия	

В-ЛИМФОЦИТЫ, НЕСУЩИЕ IgG, В КРОВИ

В норме относительное количество В-лимфоцитов, несущих IgG, в крови у взрослых составляет 2–6%, абсолютное количество — $0,04–0,11 \times 10^9/\text{л}$.

В-лимфоциты, несущие IgG, — клетки гуморального иммунитета, ответственные за синтез АТ. Они образуются в красном костном мозге и скапливаются в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 2–6% их общего количества. Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов. Нарушение соотношения характерно для недостаточности гуморального иммунитета. Повышение количества В-лимфоцитов, несущих IgG, в крови характерно для разрешающихся воспалительных процессов. В клинической практике при контроле за течением воспалительного процесса очень важно одновременно определять количество В-лимфоцитов, несущих IgM и IgG. При обычном протекании воспалительного процесса в острую его фазу характерно повышение В-лимфоцитов, несущих IgM; разрешение воспалительного процесса сопровождается снижением количества этих лимфоцитов и повышением содержания В-лимфоцитов, несущих IgG. Нарушение этих закономерностей свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета и указывает на звено, за счёт которого он нарушен.

Повышение количества В-лимфоцитов, несущих IgG, характерно для миеломы, синтезирующей IgG. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgG, представлены в табл. 7-16.

Таблица 7-16. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgG

Повышение показателя	Снижение показателя
Хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, ВИЧ-инфекция	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес)
Хронические заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз)	Врождённая гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Аутоиммунные заболевания	Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
Ревматоидный артрит	новообразования иммунной системы;
СКВ	лечение цитостатиками и иммунодепрессантами;
Ревматизм, коллагенозы	ионизирующее излучение
Саркоидоз, муковисцидоз	Гемоглобинопатии
Болезнь Вальденстрёма	Состояние после удаления селезёнки
Инфекционный мононуклеоз	Хроническая вирусная инфекция
Хронический лимфолейкоз	
Миеломная болезнь	
Моноклональная гаммапатия	
Реконвалесценция первичной бактериальной инфекции	
Острый период повторной инфекции	

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО Т-ЛИМФОЦИТОВ (CD3) В КРОВИ

В норме относительное общее количество Т-лимфоцитов в крови у взрослых составляет 58–76%, абсолютное количество — $1,1\text{--}1,7 \times 10^9/\text{л}$.

Зрелые Т-лимфоциты отвечают за реакции клеточного иммунитета и осуществляют иммунологический надзор за антигенным гомеостазом в организме. Они образуются в костном мозге и дифференцируются в вилочковой железе, где разделяются на эффекторные (Т-лимфоциты-киллеры, Т-лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа) и регуляторные (Т-лимфоциты-хелперы, Т-лимфоциты-супрессоры) клетки. В соответствии с этим Т-лимфоциты выполняют в организме две важные функции: эффекторную и регуляторную. Эффекторная функция Т-лимфоцитов — специфическая цитотоксичность по отношению к чужеродным клеткам. Регуляторная функция (система Т-хелперы–Т-супрессоры) состоит в контроле за интенсивностью развития специфической реакции иммунной системы на чужеродные Аг. Регуляторные влияния Т-лимфоцитов на клетки моноцитарно-макрофагального ряда разнообразны. Способность Т-лимфоцитов синтезировать и продуцировать цитокины позволяет им участвовать не только в регуляции функций иммунитета, но и многих жизненно важных процессов. В основе многих заболеваний лежит патология Т-лимфоцитов, которая в одних случаях непосредственно связана с их поражением, а в других опосредована через нарушение иммунорегуляции. Снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови свидетельствует о недостаточности клеточного иммунитета, повышение — о гиперактивности иммунитета и наличии иммунопролиферативных заболеваний.

Развитие любого воспалительного процесса практически на всём его протяжении сопровождается снижением содержания Т-лимфоцитов. Это наблюдается при воспалениях самой разнообразной этиологии: различных инфекциях, неспецифических воспалительных процессах, разрушении повреждённых тканей и клеток после операции, травмы, ожогов, инфаркта, разрушении клеток злокачественных опухолей и т.д. Степень снижения количества Т-лимфоцитов в целом зависит от интенсивности воспалительного процесса, хотя такую закономерность наблюдают не всегда. Повышение количества Т-лимфоцитов в динамике воспалительного процесса считают благоприятным признаком, однако высокое содержание Т-лимфоцитов при резко выраженных клинических проявлениях, напротив, неблагоприятный признак, указывающий на тенденцию к хронизации. Полное завершение воспалительного процесса сопровождается нормализацией количества Т-лимфоцитов. Повышение относительного количества Т-лимфоцитов не имеет большого клинического значения, однако увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови очень важно для диагностики лейкозов. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества Т-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-17.

Таблица 7-17. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества Т-лимфоцитов (CD3) в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунитета	Врождённые дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния)

Окончание табл. 7-17

Острый и хронический лимфолейкозы Синдром Сезари	Приобретённые вторичные иммунодефицитные состояния: бактериальные, вирусные, протозойные инфекции с затяжным и хроническим течением; туберкулёз, лепра, ВИЧ-инфекция; злокачественные опухоли; тяжёлые ожоги, травмы, стресс; старение, недостаточность питания; приём ГК; лечение цитостатиками и иммунодепрессантами; ионизирующее излучение Т-клеточная лимфома Волосатоклеточный лейкоз

Т-ЛИМФОЦИТЫ-ХЕЛПЕРЫ (CD4) В КРОВИ

В норме относительно количество Т-лимфоцитов-хелперов в крови у взрослых составляет 36–55%, абсолютное количество — $0,4\text{--}1,1 \times 10^9/\text{л}$.

Т-лимфоциты-хелперы — индукторы иммунного ответа, регулируют силу иммунного ответа на чужеродный Аг и контролируют постоянство внутренней среды организма (антигенный гомеостаз). Увеличение количества Т-лимфоцитов-хелперов свидетельствует о гиперактивности иммунитета, снижение — об иммунологической недостаточности.

Ведущее значение в оценке состояния иммунной системы имеет соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров в периферической крови, так как от этого зависит интенсивность иммунного ответа. В норме цитотоксических клеток и АТ должно вырабатываться столько, сколько их необходимо для выведения того или иного Аг. Недостаточная активность Т-супрессоров ведёт к преобладанию влияния Т-хелперов, что способствует более сильному иммунному ответу (выраженной антителопродукции и/или длительной активации Т-эффекторов). Избыточная активность Т-супрессоров, напротив, приводит к быстрому подавлению и abortивному течению иммунного ответа и даже явлениям иммунологической толерантности (иммунологический ответ на Аг не развивается). При сильном иммунном ответе возможно развитие аутоиммунных и аллергических процессов. Высокая функциональная активность Т-супрессоров не позволяет развиваться адекватному иммунному ответу, в связи с чем в клинической картине иммунодефицитов преобладают инфекции и предрасположенность к злокачественному росту. Величина индекса CD4/CD8 1,5–2,5 соответствует нормергическому состоянию; более 2,5 — гиперактивности; менее 1 — иммунодефициту. При тяжёлом течении воспалительного процесса соотношение CD4/CD8 может быть меньше 1. Принципиальное значение это отношение имеет в оценке иммунной системы у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ избирательно поражает и разрушает CD4-лимфоциты, в результате чего соотношение CD4/CD8 понижается до значений, значительно меньших 1.

Повышение соотношения CD4/CD8 (до 3) нередко отмечают в острой фазе различных воспалительных заболеваний, за счёт повышения количества Т-хелперов и снижения Т-супрессоров. В середине воспалительного заболевания отмечают медленное снижение содержания Т-хелперов и повышение Т-супрессоров. При стихании воспалительного процесса эти показатели и их соотношения нормализуются. Повышение соотношения CD4/CD8 характерно практически для всех аутоиммунных заболеваний: гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопении, тиреоидита Хашимото, пернициозной анемии, синдрома Гудпасчера, СКВ, ревматоидного артрита. Увеличение соотношения CD4/CD8 за счёт снижения количества CD8-лимфоцитов при перечисленных заболеваниях выявляют обычно при обострении и высокой активности процесса. Снижение соотношения CD4/CD8 из-за увеличения количества CD8-лимфоцитов характерно для ряда опухолей, в частности саркомы Капоши. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD4-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-18.

Таблица 7-18. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD4 в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Аутоиммунные заболевания	Врождённые дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния)
СКВ	Приобретённые вторичные иммунодефицитные состояния:
Синдром Шёгрена, Фелти	бактериальные, вирусные, протозойные инфекции с затяжным и хроническим течением;
Ревматоидный артрит	туберкулёз, лепра, ВИЧ-инфекция;
Системный склероз, коллагенозы	злокачественные опухоли;
Дерматомиозит, полимиозит	тяжёлые ожоги, травмы, стресс;
Цирроз печени, гепатиты	старение, недостаточность питания;
Тромбоцитопения, приобретённая гемолитическая анемия	приём ГК;
Смешанные заболевания соединительной ткани	лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
Болезнь Вальденстрёма	Ионизирующее излучение
Тиреоидит Хашимото	
Активация антитрансплантационного иммунитета (криз отторжения донорских органов), усиление антителозависимой цитотоксичности	

Т-ЛИМФОЦИТЫ-СУПРЕССОРЫ (CD8) В КРОВИ

В норме относительное количество Т-лимфоцитов-супрессоров в крови у взрослых составляет 17–37%, абсолютное количество — $0,3\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$.

Т-лимфоциты-супрессоры угнетают иммунный ответ организма, они тормозят выработку АТ (различных классов) вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, а также развитие гиперчувствительности замедленного типа. При нормальном иммунном ответе на попадание в организм чужеродного Аг максимальная активация Т-супрессоров отмечается спустя 3–4 нед. Увеличение количества CD8-лимфоцитов

в крови свидетельствует о недостаточности иммунитета, снижение — о гиперактивности иммунной системы. Ведущее значение в оценке состояния иммунной системы имеет соотношение хелперов и супрессоров в периферической крови — индекс CD4/CD8. Снижение функции Т-супрессоров ведёт к преобладанию стимулирующего влияния Т-хелперов, в том числе и на те В-лимфоциты, которые продуцируют «нормальные» аутоантитела. При этом их количество может достигнуть критического уровня, что способно вызвать повреждение собственных тканей организма. Данный механизм повреждения характерен для развития ревматоидного артрита и СКВ. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD8-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-19.

Таблица 7-19. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD8-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Приобретённые вторичные иммунодефицитные состояния:	Аутоиммунные заболевания
бактериальные, вирусные,	СКВ
протозойные инфекции с затяжным	Синдром Шёгрена, Фелти
и хроническим течением	Ревматоидный артрит
туберкулёз, лепра, ВИЧ-инфекция	Системный склероз, коллагенозы
злокачественные новообразования	Дерматомиозит, полимиозит
Тяжёлые ожоги, травмы, стресс	Цирроз печени, гепатиты
Старение	Болезнь Вальденстрёма
Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами	Приобретённая гемолитическая анемия, тромбоцитопения
Ионизирующее излучение (в острый период)	Смешанные заболевания соединительной ткани
Усиление супрессорной активности клеточного иммунитета	Активация антитрансплантационного иммунитета
	Первичные иммунодефицитные состояния

НК-ЛИМФОЦИТЫ (CD16) В КРОВИ

В норме количество CD16-лимфоцитов в крови у взрослых составляет 6–26%.

CD16-лимфоциты — клетки-эффекторы, ответственные за противоопухолевый, противовирусный и трансплантационный иммунитет. НК-клетки — отдельная популяция лимфоцитов, они отличаются от Т- и В-лимфоцитов как по происхождению, так и по функциональным свойствам и поверхностным рецепторам (у человека существуют 2 субпопуляции — CD16 и CD56). Они обладают спонтанной цитотоксической активностью против различных опухолевых клеток, клеток, инфицированных вирусами, и некоторых нормальных клеток, обеспечивая первый уровень защиты против опухолей и внутриклеточных инфекций до включения специфических иммунных механизмов. В отличие от других цитотоксических клеток НК-клетки опосредуют цитотоксические реакции без пресенсибилизации и без ограничений по экспрессии Ag классов I или II главного комплекса гистосовместимости на клетках-мишенях. Высокая цитотоксичность и способ-

ность продуцировать многие цитокины — основные свойства CD16-лимфоцитов. Снижение количества CD16-лимфоцитов приводит к развитию онкологических заболеваний и утяжелению течения вирусных инфекций, аутоиммунных заболеваний, повышение — к кризу отторжения пересаженных органов у реципиентов. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD16-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-20.

Таблица 7-20. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD16-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Активация антитрансплантационного иммунитета, криз отторжения донорских органов у реципиентов Бронхиальная астма	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция Тяжёлые вирусные инфекции Тяжёлые ожоги, травмы, стресс Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Ионизирующее излучение Приём ГК

Т-ЛИМФОЦИТЫ С РЕЦЕПТОРАМИ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ-2 (CD25) В КРОВИ

В норме количество CD25-лимфоцитов в крови у взрослых составляет 13–24%.

CD25 — активированные Т-лимфоциты, стимулирующие антителообразование и цитотоксичность. Этот показатель отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке и характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов. Сниженное количество свидетельствует об иммунологической недостаточности клеточного звена иммунитета. При гиперактивности иммунитета количество этих клеток возрастает. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD25-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-21.

Таблица 7-21. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD25-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоиммунных заболеваниях Активация антитрансплантационного иммунитета, криз отторжения донорских органов у реципиентов Иммунный ответ на тимусзависимые Аг В остром периоде первичной инфекции	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция Врождённые дефекты иммунной системы Тяжёлые вирусные инфекции Тяжёлые ожоги, травмы, стресс Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Ионизирующее излучение Приём ГК

НК-ЛИМФОЦИТЫ (CD56) В КРОВИ

В норме количество CD56-лимфоцитов в крови у взрослых составляет 9–19%.

CD56-лимфоциты — клетки-эффекторы клеточного иммунитета, ответственные за противовирусный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет (см. выше CD16-лимфоциты). Снижение количества CD56-лимфоцитов приводит к развитию онкологических заболеваний и утяжелению течения вирусных инфекций. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD56-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7-22.

Таблица 7-22. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD56-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Активация антитрансплантационного иммунитета: криз отторжения донорских органов у реципиентов; усиление антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция Врождённые дефекты иммунной системы Тяжёлые вирусные инфекции Тяжёлые ожоги, травмы, стресс Лечение цитостатиками, иммунодепрессантами, ГК Ионизирующее излучение

РЕАКЦИЯ ТОРМОЖЕНИЯ МИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ В КРОВИ

Величины реакции торможения миграции лейкоцитов в крови в норме: миграция с фитогемагглютинином (ФГА) — 20–80%, с конканавалином А (КонаА) — 40–75%, со специфическим Аг — 80–120%.

Реакция торможения миграции лейкоцитов позволяет оценить способность Т-лимфоцитов к выработке лимфокинов в ответ на антигенную стимуляцию. Этот тест оценки функциональной активности Т-лимфоцитов может быть использован для диагностики иммунологической недостаточности (реакция с митогенами), гиперчувствительности (аллергии) замедленного типа (реакция со специфическим Аг или аллергеном). Реакция торможения миграции лейкоцитов может быть также использована для выявления иммунного ответа на возбудителей инфекций, для определения степени гистосовместимости и при опухолевых процессах.

Этот тест характеризует активность воспалительного процесса. Увеличение реакции торможения миграции лейкоцитов следует рассматривать как прогностически благоприятный фактор; клинически это сопровождается более быстрым выздоровлением больных острыми хирургическими заболеваниями после оперативного вмешательства и укорочением послеоперационного периода. Торможение миграции лейкоцитов может быть очень значительным при аллергических реакциях. Заболевания и состояния, приводящие к изменению реакции торможения миграции лейкоцитов, представлены в табл. 7-23.

Таблица 7-23. Заболевания и состояния, приводящие к изменению реакции торможения миграции лейкоцитов

Повышение показателя	Снижение показателя
Функциональная недостаточность Т-лимфоцитов, иммунодефицит (в том числе ВИЧ-инфекция), врождённые дефекты Т-звена иммунитета Хронизация воспалительного процесса Новообразования Тяжёлые ожоги, травмы, стресс Кишечные и почечные синдромы потери белка, старение Недостаточность питания Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Ионизирующее излучение	Снижение миграции со специфическим Аг или аллергеном свидетельствует о сенсибилизации лимфоцитов к этим Аг (аллергии) Снижение миграции с митогенами свидетельствует о гиперактивности иммунной системы при аллергических и аутоиммунных заболеваниях

СПОНТАННАЯ РЕАКЦИЯ БЛАСТНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ

Величина спонтанной бластной трансформации лимфоцитов у взрослых в норме — до 10%.

Спонтанная бластная трансформация лимфоцитов — способность лимфоцитов к трансформации без стимуляции. Исследование выполняют для оценки функциональной активности Т-лимфоцитов. Изменение показателей теста в ту или иную сторону свидетельствует о нарушении функциональной активности Т-лимфоцитов. Тест применяют для комплексной оценки иммунного статуса больного. Заболевания и состояния, при которых изменяется спонтанная бластная трансформация лимфоцитов, представлены в табл. 7-24.

Таблица 7-24. Заболевания и состояния, при которых изменяется спонтанная бластная трансформация лимфоцитов

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоиммунных заболеваниях Активация антитрансплантационного иммунитета Криз отторжения донорских органов Острый период первичной инфекции Иммунный ответ на тимусзависимые Аг	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния Врождённые дефекты иммунной системы, ВИЧ-инфекция Тяжёлые вирусные инфекции Тяжёлые ожоги, травмы Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Ионизирующее излучение Приём ГК

СТИМУЛИРОВАННАЯ РЕАКЦИЯ БЛАСТНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЛИМФОЦИТОВ С МИТОГЕНАМИ

Величины стимулированной реакции бластной трансформации лимфоцитов у взрослых в норме: с ФГА — 44–72%, с КонА — 40–75%.

О функциональной активности Т- и В-лимфоцитов судят по реакции бластной трансформации лимфоцитов с использованием митогенов — ФГА, КонА, латекса, липополисахаридов и др.

Стимулированная бластная трансформация лимфоцитов с митогенами (ФГА, КонА) характеризует функциональную способность Т-лимфоцитов к трансформации и размножению под воздействием Аг, аллергенов и митогенов. Под воздействием митогенов Т-клетки превращаются в бласты и делятся в ответ на Аг, попавший в организм, то есть в ответ на митогены происходит увеличение количества Т-клеток. О функциональной активности В-лимфоцитов судят по бластной трансформации в ответ на стимуляцию липополисахаридом, а на стимуляцию митогеном латекса — о кооперативных процессах между Т- и В-лимфоцитами. Пролиферативный ответ лимфоцитов на Аг даёт представление о выраженности специфической сенсibilизации организма. Состояния и заболевания, приводящие к её изменению, аналогичны изменениям бластной трансформации лимфоцитов без стимуляции. Тест применяют для комплексной оценки иммунного статуса больного.

Неспецифические факторы иммунной защиты организма

Антигеннеспецифические факторы иммунной защиты организма принимают непосредственное участие во всех фазах иммунного ответа. Реактивность данной системы не дифференцирована по отношению к конкретному Аг и направлена против любых инфекционных и неинфекционных агентов. В системе антигеннеспецифической защиты организма можно выделить несколько важных звеньев:

- фагоцитоз;
- систему комплемента;
- систему белков острой фазы.

Определение состояния антигеннеспецифических факторов иммунной защиты организма имеет важное значение в комплексной оценке иммунного статуса. От состояния антигеннеспецифических защитно-приспособительных механизмов зависит исход начальной стадии инфекционно-воспалительного процесса. Резкое и длительное их угнетение — неблагоприятный прогностический признак.

ФАГОЦИТОЗ

Фагоцитоз — поглощение клеткой крупных частиц, видимых в микроскоп (например, микроорганизмов, крупных вирусов, повреждённых тел клеток и т.д.). Процесс фагоцитоза можно подразделить на две фазы. В первой фазе частицы связываются на поверхности мембраны. Во второй фазе происходят собственно поглощение частицы и её дальнейшее разрушение. Различают две основные группы клеток фагоцитов — мононуклеарные и полинуклеарные. Полинуклеарные нейтрофилы составляют

первую линию защиты от проникновения в организм разнообразных бактерий, грибов и простейших. Они уничтожают повреждённые и погибшие клетки, участвуют в процессе удаления старых эритроцитов и очистки раневой поверхности.

Изучение показателей фагоцитоза имеет значение в комплексном анализе и диагностике иммунодефицитных состояний: часто рецидивирующих гнойно-воспалительных процессах, длительно не заживающих ран, склонности к послеоперационным осложнениям. Исследование системы фагоцитоза помогает в диагностике вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных лекарственной терапией. Наиболее информативным для оценки активности фагоцитоза считают фагоцитарное число, количество активных фагоцитов и индекс завершённости фагоцитоза.

Фагоцитарная активность нейтрофилов

Параметры, характеризующие состояние фагоцитоза.

- Фагоцитарное число: норма — 5–10 микробных частиц. Фагоцитарное число — среднее количество микробов, поглощённых одним нейтрофилом крови. Характеризует поглотительную способность нейтрофилов.
- Фагоцитарная ёмкость крови: норма — $12,5\text{--}25 \times 10^9$ на 1 л крови. Фагоцитарная ёмкость крови — количество микробов, которое могут поглотить нейтрофилы 1 л крови.
- Фагоцитарный показатель: норма 65–95%. Фагоцитарный показатель — относительное количество нейтрофилов (выраженное в процентах), участвующих в фагоцитозе.
- Количество активных фагоцитов: норма — $1,6\text{--}5,0 \times 10^9$ в 1 л крови. Количество активных фагоцитов — абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови.
- Индекс завершённости фагоцитоза: норма — более 1. Индекс завершённости фагоцитоза отражает переваривающую способность фагоцитов.

Фагоцитарная активность нейтрофилов обычно повышается в начале развития воспалительного процесса. Её снижение ведёт к хронизации воспалительного процесса и поддержанию аутоиммунного процесса, так как при этом нарушается функция разрушения и выведения иммунных комплексов из организма.

Заболевания и состояния, при которых изменяется фагоцитарная активность нейтрофилов, представлены в табл. 7-25.

Таблица 7-25. Заболевания и состояния, при которых изменяется фагоцитарная активность нейтрофилов

Повышение показателя	Снижение показателя
Антигенное раздражение вследствие бактериального воспаления (продромальный период, период острого проявления инфекции) при нормальной активности фагоцитоза	Хронические воспалительные заболевания бактериальной и вирусной природы
Лейкоцитоз	Врождённые дефекты фагоцитарной системы, синдром Шедьяка-Хигаси, болезнь Дауна, СКВ, коллагенозы, болезни иммунных комплексов, недостаток Ig, комплемента
Аллергия	
Аутоаллергические заболевания	

Окончание табл. 7-25

Усиление антителозависимой цитотоксичности и реакции на донорский трансплантат	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Ионизирующее излучение Вторичные и первичные иммунодефициты Новообразования Тяжёлые ожоги, травмы, стресс Кишечные и почечные синдромы потери белка Недостаточность питания Недостаточность фагоцитоза Хронизация воспалительного процесса

Спонтанный тест с НСТ

В норме у взрослых количество НСТ-положительных нейтрофилов составляет до 10%.

Спонтанный тест с НСТ (нитросиний тетразолий) позволяет оценить состояние кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов (гранулоцитов) крови *in vitro*. Он характеризует состояние и степень активации внутриклеточной НАДФ-Н-оксидазной антибактериальной системы. Принцип метода основан на восстановлении поглощённого фагоцитом растворимого красителя НСТ в нерастворимый диформазан под влиянием супероксиданиона (предназначен для внутриклеточного уничтожения инфекционного агента после его поглощения), образующегося в НАДФ-Н-оксидазной реакции. Показатели НСТ-теста повышаются в начальный период острых бактериальных инфекций, тогда как при подостром и хроническом течении инфекционного процесса они снижаются. Санация организма от возбудителя сопровождается нормализацией показателя. Резкое снижение свидетельствует о декомпенсации противoinфекционной защиты и считается прогностически неблагоприятным признаком.

Тест с НСТ играет важную роль в диагностике хронических гранулематозных заболеваний, которые характеризуются наличием дефектов в НАДФ-Н-оксидажном комплексе. Для пациентов с хроническими гранулематозными заболеваниями характерно наличие рецидивирующих инфекций (пневмония, лимфаденит, абсцессы лёгких, печени, кожи), вызываемых *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Candida albicans*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Aspergillus spp.*, *Pseudomonas cepacia*, *Mycobacterium spp.* и *Pneumocystis carinii*.

Нейтрофилы у пациентов с хроническими гранулематозными заболеваниями имеют нормальную фагоцитарную функцию, но вследствие дефекта в НАДФ-Н-оксидажном комплексе не способны уничтожить микроорганизмы. Наследственные дефекты НАДФ-Н-оксидажного комплекса в большинстве случаев сцеплены с хромосомой X, реже аутосомно-рецессивные.

Снижение спонтанного теста с НСТ характерно для хронизации воспалительного процесса, врождённых дефектов фагоцитарной системы, вторичных и первичных иммунодефицитов, ВИЧ-инфекции, злокачественных новообразований, тяжёлых ожогов, травм, стрессов, недостаточности питания, лечения цитостатиками и иммунодепрессантами, воздействия ионизирующего излучения.

Повышение спонтанного теста с НСТ отмечают при антигенном раздражении вследствие бактериального воспаления (продромальный период, период острого проявления инфекции при нормальной активности фагоцитоза), хроническом гранулематозе, лейкоцитозе, усилении антигенозависимой цитотоксичности фагоцитов, аутоаллергических заболеваниях, аллергии.

Активированный тест с НСТ

В норме у взрослых количество НСТ-положительных нейтрофилов составляет 40–80%.

Активированный тест с НСТ позволяет оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Тест используют для выявления резервных возможностей внутриклеточных систем фагоцитов. При сохранённой внутриклеточной антибактериальной активности в фагоцитах происходит резкое возрастание количества формазан-положительных нейтрофилов после их стимуляции латексом. Снижение показателей активированного НСТ-теста нейтрофилов ниже 40% и моноцитов ниже 87% свидетельствует о недостаточности фагоцитоза.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента состоит из 9 последовательно активирующихся компонентов и 3 ингибиторов. Эта система играет важную роль, особенно при воспалении и в развитии устойчивости организма к инфекционным агентам. Для того чтобы произошел лизис бактериальной или иной клетки, необходима активация от C3 до C9 компонентов системы комплемента по классическому либо альтернативному пути. Система комплемента имеет большое значение не только в процессах цитолиза, но и в усилении фагоцитоза, нейтрализации вирусов, а также в иммунной адгезии, за счёт которой к некоторым клеткам, включая и В-лимфоциты, прикрепляются комплексы Ag–АТ.

Дефекты в системе комплемента сопровождаются снижением антиинфекционной резистентности организма.

Одновременное определение 3 показателей — C3, C4 компонентов и титра комплементарной активности позволяет оценить состояние как классического, так и альтернативного путей активации. Потребление комплемента по классическому пути (иммунные комплексы) сопровождается снижением всех трех показателей. При активации комплемента по альтернативному пути (например, при гломерулонефрите) C3 и титр комплементарной активности снижены, а C4 (компонент классического каскада) остаётся в норме. Определение титра комплементарной активности — хороший метод скрининга на дефицит комплемента (характеризует наличие всех компонентов пути активации комплемента). Сниженный или неопределяемый

уровень титра комплементарной активности свидетельствует о наследственной недостаточности системы комплемента.

Титр комплементарной активности в сыворотке крови

В норме титр комплементарной активности в сыворотке крови у взрослых составляет 50–140 ЕД/мл.

Титр комплемента в сыворотке крови оценивает активность терминальных компонентов комплемента при его активации по классическому и альтернативному пути.

Любой воспалительный процесс при адекватном иммунном ответе сопровождается повышением титра комплемента. Снижение титра свидетельствует о недостаточности комплемента и приводит к ослаблению его опсонизирующей функции и комплементзависимой цитотоксичности, что способствует накоплению иммунных комплексов и ведёт к хронизации воспалительного процесса. Увеличение активности комплемента характерно для аллергических и аутоиммунных процессов. При тяжёлых анафилактических реакциях титр комплемента снижается, а при анафилактическом шоке он может вообще не определяться. Изменения титра комплемента в сыворотке крови при различных заболеваниях представлены в табл. 7-26.

Таблица 7-26. Изменения титра комплемента в сыворотке крови при различных заболеваниях

Увеличение показателя	Снижение показателя
Аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит; СКВ; узелковый полиартериит; бактериальный эндокардит; неспецифический инфекционный полиартрит Острые бактериальные инфекции	Состояние после тяжёлых операций, гнойные воспалительные процессы, сепсис, перитонит, гепатит, цирроз печени, иммунокомплексные заболевания Хронические, вялотекущие бактериальные инфекции Злокачественные новообразования с метастазами Множественная миелома Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами

С3 компонент комплемента в сыворотке крови

Референтные величины содержания С3 в сыворотке крови — 0,55–1,2 г/л.

С3 — ключевой компонент комплемента, необходимый для реализации цитолиза. Он синтезируется в печени и входит в состав образующихся иммунных комплексов. С3 активируется по классическому пути комплексами Ag с IgG, IgM, по альтернативному пути — комплексами Ag с IgA, IgE, Fab-фрагментами Ig, полисахаридными Ag бактерий.

Снижение концентрации С3 компонента в сыворотке крови приводит к ослаблению опсонизирующей функции крови, фагоцитоза, цитолиза и может быть связано с нарушением его синтеза или усилением катаболизма, а также адсорбцией его на иммунных комплексах при аутоиммунных

(иммунокомплексных) заболеваниях. Увеличение концентрации С3 в сыворотке крови характерно для острого периода инфекции (белок «острой фазы»). В период реконвалесценции концентрация С3 нормализуется. Изменения концентрации С3 компонента комплемента при различных заболеваниях представлены в табл. 7-27.

Таблица 7-27. Изменения концентрации С3 при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции	Врождённые дефекты комплемента, недостаточность системы комплемента
Холестаз	Аутоиммунные заболевания
Желчнокаменная болезнь	СКВ
	Гломерулонефрит
	Рецидивирующие инфекции
	Болезнь Рейно
	Лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз
	Герпетиформный дерматит
	Иммунокомплексные заболевания
	Гепатит, цирроз печени
	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
	Ионизирующее излучение

С4 компонент комплемента в сыворотке крови

Референтные величины содержания С4 в сыворотке крови —0,2–0,5 г/л.

С4 — компонент классического пути активации комплемента. Он синтезируется в печени. Определение его содержания важно для диагностики иммунокомплексных заболеваний, при которых он адсорбируется на иммунных комплексах, что приводит к снижению количества свободного С4 в крови. Изменения концентрации С4-компонента комплемента при различных заболеваниях представлены в табл. 7-28.

Таблица 7-28. Изменения концентрации С4 при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Злокачественные новообразования, саркомы, лимфомы	Болезни иммунных комплексов
	СКВ
	Гломерулонефрит
	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами

Реакции гиперчувствительности

В 1975 г. Джелл и Кумбс предложили классификацию реакций гиперчувствительности, выделив их четыре типа. Первые три (I–III) осуществ-

вляются с помощью АТ, IV опосредуется Т-лимфоцитами. Ряд авторов выделяют V тип гиперчувствительности (смешанные аллергические реакции).

I тип — гиперчувствительность немедленного типа или анафилаксия (отсутствие защиты). При данном типе реакции комплекс Аг-IgE связывается с мембраной тучных клеток или базофилов, что приводит к секреции и выбросу медиаторов: гистамина, хемотаксических факторов, простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов. При действии медиаторов на периферические клетки и ткани развивается местная воспалительная реакция, происходит экссудация и миграция лейкоцитов, отёк соединительной ткани (результат повышения проницаемости капилляров). Реакция развивается в течение 5–15 мин; исход зависит от органа, в котором происходит аллергическая реакция (наиболее опасна при лёгочной локализации).

В клинической практике чаще наблюдают локальные анафилактические реакции (сенная лихорадка, крапивница, пищевая аллергия и др.), однако возможны и генерализованные реакции (анафилактический шок).

II тип — цитотоксические немедленные реакции — опосредуются АТ IgM и IgG, направленными против Аг собственных клеток. Непосредственное повреждающее действие осуществляют активирующаяся система комплемента или антителозависимые клетки-киллеры (лимфоциты, моноциты). Этот тип гиперчувствительности может быть основным при несовместимости по резус-фактору, аутоиммунной гемолитической анемии, лекарственной гемолитической анемии, агранулоцитозе.

III тип — иммунокомплексные аллергические реакции — опосредуются иммунными комплексами, которые представляют собой агрегаты IgM и IgG с Аг. Образование таких комплексов — естественный процесс, происходящий при нормальном иммунном ответе, однако если образуется слишком много иммунных комплексов, особенно необычных размеров, в условиях избытка Аг, нарушения их фагоцитоза, то они активируют систему комплемента и вызывают острое воспаление. ЦИК, проникая в субэндотелиальное пространство и активируя систему комплемента, вызывают развитие васкулита. В дальнейшем происходит агрегация тромбоцитов, ведущая к тромбозу сосудов и последующему некрозу тканей. Данный тип гиперчувствительности лежит в основе реакции Артюса, аллергических альвеолитов, поражений кожи, суставов, почек. Пик воспалительной реакции достигается через 3–6 ч после воздействия Аг.

IV тип — гиперчувствительность замедленного типа (ГЧЗТ) — клеточно-опосредованная (Т-лимфоцитами) реакция, развивающаяся через 24–72 ч после внедрения Аг. Первоначально попавший в ткань Аг захватывается макрофагами и представляется Т-лимфоцитам. При этом Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецептор для Аг. Образуется антигенспецифический клон Т-клеток. При повторном попадании Аг Т-клетки посредством своих специфических рецепторов связывают Аг, что вызывает их пролиферацию и выделение лимфокинов. Последние в свою очередь локально увеличивают проницаемость сосудов и способствуют инфильтрации лейкоцитами тканей в месте проникновения Аг. Моноциты, макрофаги и гранулоциты, активированные лимфокинами, освобождают в ок-

ружающие ткани содержимое гранул (медиаторы, ферменты) и свободные радикалы, повреждая тем самым ткани. Реакции этого типа встречаются при инфекционно-аллергических процессах, при контактном дерматите и ряде хронических заболеваний.

V тип — смешанные аллергические реакции — характеризуются сочетанием различных вариантов немедленных и замедленных реакций, что, как правило, наблюдают при большинстве аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Оценка результатов комплексного исследования иммунного статуса

Основной принцип оценки результатов комплексного исследования иммунного статуса у больного — количественная и функциональная оценка всех его звеньев (антигеннеспецифических и антигенспецифических факторов) и их сравнение с нормальными величинами. Под нормальным состоянием иммунного статуса подразумевают показатели иммунной системы, определяемые у практически здоровых лиц различных возрастных групп. Определение параметров иммунной системы при различных патологических состояниях даёт возможность разделить последние на три главные группы:

- без существенных изменений в иммунном статусе;
- с недостаточностью иммунной системы (иммунодефициты);
- с гиперактивацией иммунокомпетентных клеток (аутоиммунная патология, аллергия).

Используя методы клинической иммунологии, необходимо выявить у больного уровень нарушений, а затем осуществлять контроль за восстановлением иммунного статуса организма в процессе лечения. Наиболее частые нарушения состояния иммунной системы у человека — иммунодефициты. Термином «иммунодефициты» обозначают нарушения нормального иммунологического статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа. Различают первичные и вторичные иммунодефициты. В качестве первичных выделены такие состояния, при которых нарушения иммунных механизмов (продукция Ig и/или Т-лимфоцитов) обусловлены генетическими факторами. В зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта иммунодефициты разделяют на гуморальные, клеточные, обусловленные дефектами неспецифической системы резистентности (в частности, системы фагоцитоза) и комбинированные.

Правила оценки иммунограмм

- Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.
- Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного больного.
- Реальную информацию в иммунограмме несут сильные сдвиги показателей; слабые сдвиги лишь позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения.
- Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, чем однократно полученная иммунограмма.

- В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы даёт возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.
- Первостепенную практическую значимость в иммунограмме имеют соотношения различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток, а не их абсолютные значения.

Для облегчения комплексной оценки иммунного статуса приводим алгоритмы оценки каждого звена иммунитета (рис. 7-1–7-4). При оценке кле-

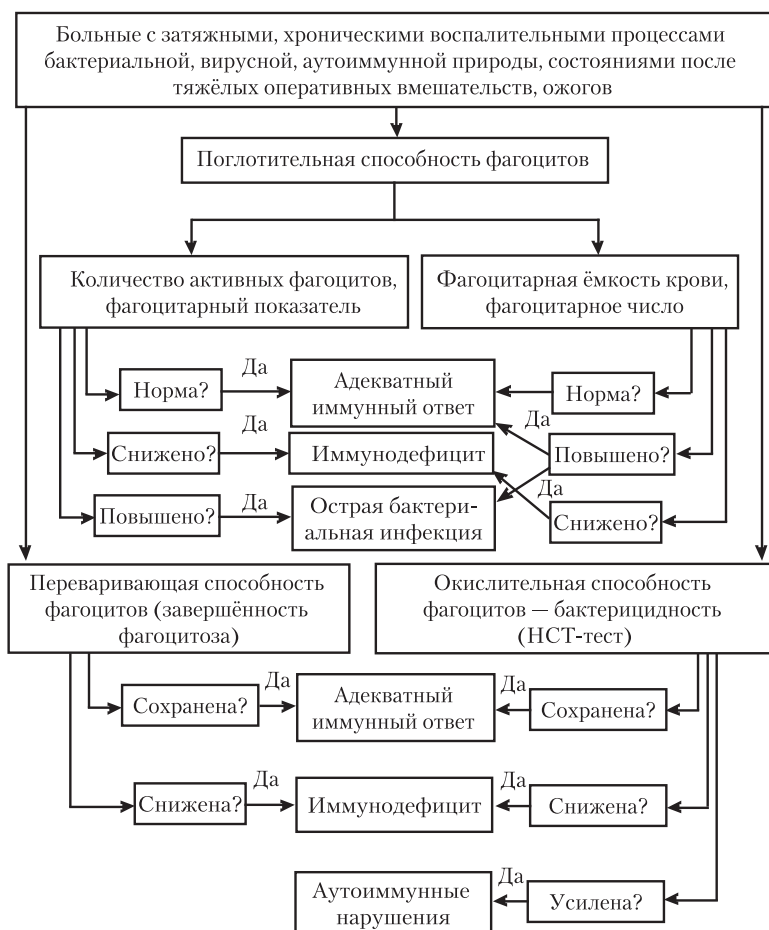


Рис. 7-1. Алгоритм оценки системы фагоцитоза при иммунодефицитах

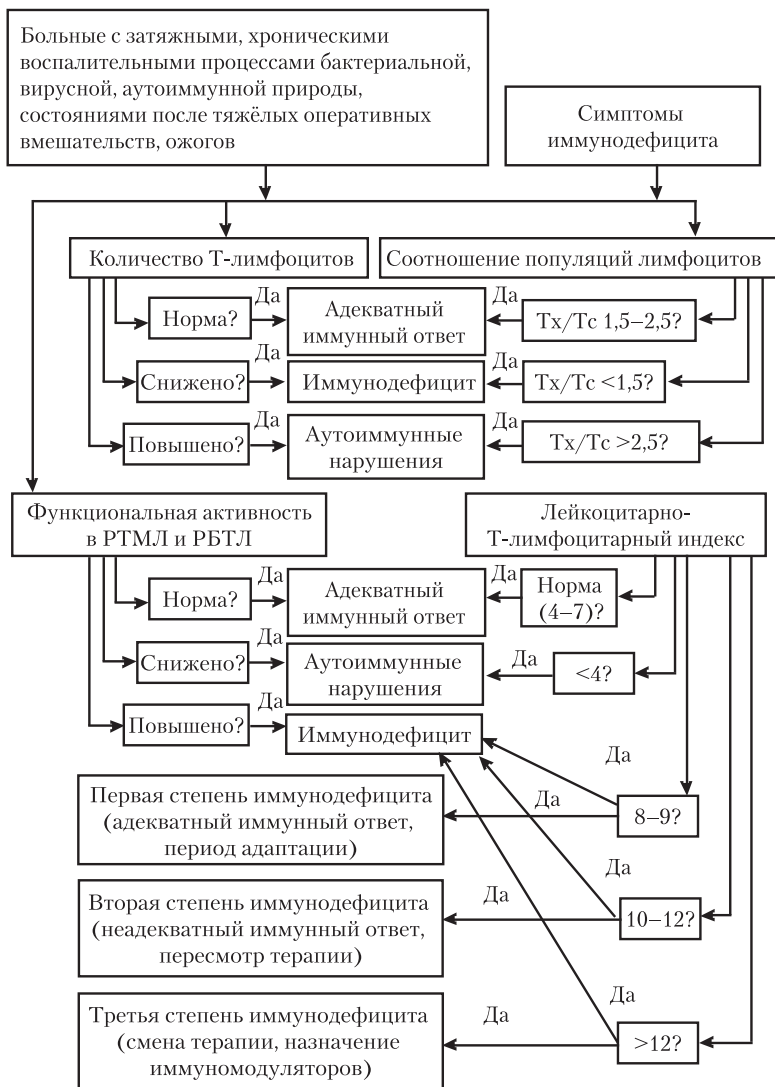


Рис. 7-2. Алгоритм оценки клеточного звена иммунитета при иммунодефицитах

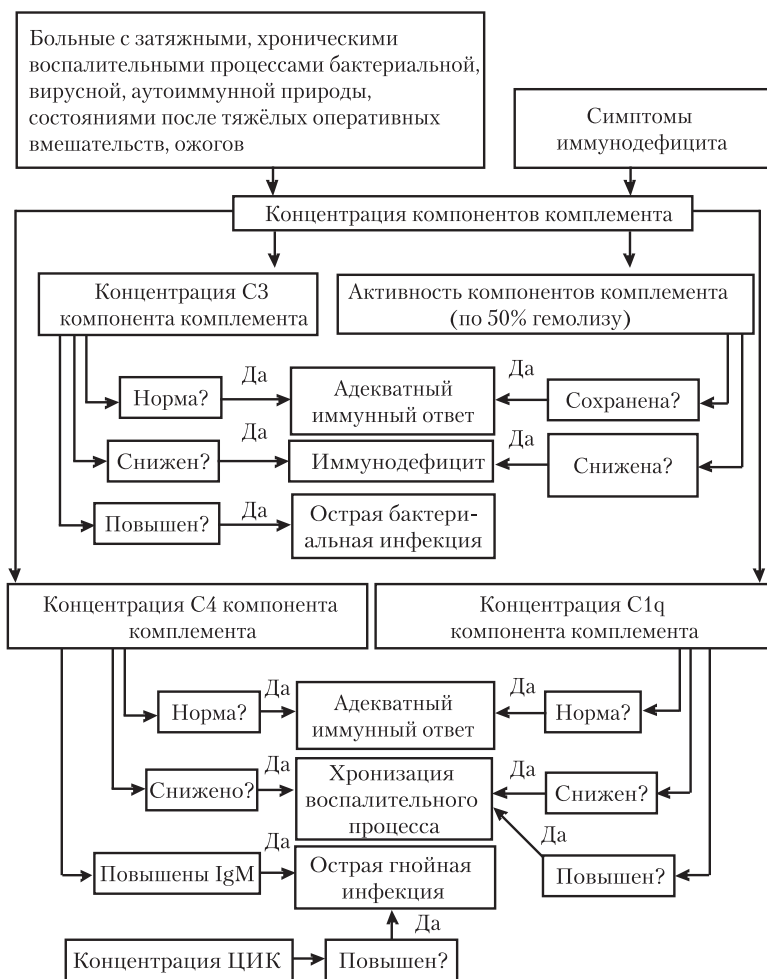


Рис. 7-4. Алгоритм оценки системы комплемента при иммунодефицитах.

точного звена иммунитета, помимо отношения Т-хелперы/Т-супрессоры (Тх/Тс), важное значение имеет отношение общего количества лейкоцитов в крови к общему количеству Т-лимфоцитов — лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс, который в норме составляет 4–7.

Иммунофенотипирование гемобластозов

Значительный прогресс в гематологических исследованиях связан в последние годы с использованием современных иммунологических методов и автоматизированных средств анализа и сортировки клеток периферической крови и костного мозга — проточных цитометров. Традиционные морфологические и цитохимические исследования клеток субстрата болезни (кровь, красный костный мозг, лимфатические узлы, селезёнка и т.д.) во многих случаях, особенно при лимфопролиферативных заболеваниях, не позволяют выявить всё многообразие вариантов среди морфологически сходных форм и установить источник происхождения патологического клона. Эти задачи могут быть решены только путём изучения иммунологической характеристики клеток. Каждой стадии дифференцировки гемопоэтических клеток соответствует свой набор Аг, которые по международной классификации называются дифференцировочными и разделяются на кластеры дифференцировки, обозначаемые CD. При неопластических изменениях блок дифференцировки может произойти на любой стадии нормального развития клеток, в результате чего образуется клон патологических клеток, определяющих субстрат болезни и имеющих одинаковую иммунологическую (или фенотипическую) характеристику. Проведя исследования этих маркёров на клетках, можно определить, какой форме и варианту заболевания они соответствуют, то есть на основе иммунологического фенотипа клеток проводить дифференциальную диагностику, которая наиболее трудна при лимфопролиферативных заболеваниях, потому что основной клеткой патологического субстрата болезни являются морфологически почти однотипные клетки. Фенотипирование позволяет с помощью моноклональных АТ типировать бластные и зрелые клетки крови миело-, моно-, лимфоцитарного ряда по наличию дифференцировочных Аг (рецепторов) в клеточной стенке. В разделе «Оценка иммунного статуса организма» частично изложена характеристика и диагностическое значение исследования клеточных маркёров; ниже приведена краткая характеристика антигенных маркёров клеток применительно к диагностике гемобластозов. На мембранах клеток крови и красного костного мозга можно выявить следующие Аг (маркёры).

- CD2 — мономерный трансмембранный гликопротеид. Он присутствует на поверхности всех циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и на некоторых NK-лимфоцитах. CD2 принимает участие в процессе альтернативной активации Т-лимфоцитов. Выявление CD2 с помощью моноклональных АТ в клинической практике используют для фенотипирования острых Т-клеточных лейкозов, лимфом, хронических воспалительных и иммунодефицитных состояний.
- CD3 — белковый комплекс, ассоциированный с Аг-специфическим Т-клеточным рецептором, это основной функциональный маркёр Т-лимфоцитов. Он способствует передаче сигнала активации с мембра-

ны в цитоплазму клетки. Определение CD3 показано для диагностики острых Т-клеточных лейкозов, лимфом (CD3 не экспрессируется при не-Т-клеточных лимфоидных новообразованиях) и иммунодефицитных заболеваний.

- CD4 — трансмембранный гликопротеид, экспрессируемый субпопуляцией Т-хелперов (индукторов), составляющих 45% лимфоцитов периферической крови. На ранних стадиях развития лимфоцитов в тимусе, Ag CD4, так же как CD8, экспрессируется всеми кортикальными лимфоцитами. Медуллярные тимоциты, фенотип которых схож со зрелыми CD4+Т-клетками периферической крови (Т-хелперы), экспрессируют уже либо CD4, либо CD8 рецепторы. В периферической крови до 5% клеток несут одновременно маркёры CD4 и CD8. Незначительная экспрессия CD4 возможна на некоторых клетках моноцитарного ряда. CD4 экспрессируется в большинстве случаев Т-клеточных лимфом, включая грибовидный микоз, а также при HTLV-ассоциированном Т-клеточном лейкозе (HTLV — human T-lymphotropic virus — Т-лимфотропный вирус человека).
- CD5 — одноцепочечный гликопротеид, присутствующий на всех зрелых Т-лимфоцитах и большинстве тимоцитов, слабо экспрессируется В-лимфоцитами. CD5 выявляют на неопластических клетках В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза и centroцитарной лимфомы. При других типах злокачественных лимфоидных заболеваний — фолликулярной лимфоме, волосатоклеточном лейкозе, крупноклеточной лимфоме — CD5 не экспрессируется.
- CD7 — одноцепочечный белок, самый ранний маркёр Т-клеточной дифференцировки. Он экспрессируется про-Т-лимфоцитами ещё до миграции их в тимус. CD7 выявляют на большинстве NK-клеток, слабая экспрессия отмечена на моноцитах. В-лимфоциты и гранулоциты не содержат этого Ag. Определение CD7 применяют в целях диагностики лимфом, детских Т-клеточных лимфобластных лейкозов.
- CD8 — белок, состоящий из двух полипептидных цепей, связанных дисульфидными мостиками. Он экспрессируется субпопуляцией цитотоксических и супрессорных Т-лимфоцитов, которые составляют 20–35% лимфоцитов периферической крови. Этот Ag имеют также NK-лимфоциты, кортикальные тимоциты, 30% медуллярных тимоцитов и субпопуляции клеток красного костного мозга. CD8 исследуют для количественной оценки содержания Т-супрессоров (см. выше раздел «Т-лимфоциты-супрессоры в крови»).
- CD10 — ассоциированная с клеточной мембраной эндопептидаза. CD10 экспрессируют молодые формы В-лимфоцитов и субпопуляция кортикальных лимфоцитов. CD10 экспрессируют все клетки ОЛЛ.
- CD11c экспрессируют на клеточной мембране макрофаги, моноциты, гранулоциты, NK-клетки и клетки волосатоклеточного лейкоза.
- CD13 — гликопротеид, экспрессируемый клетками миеломоноцитарного ряда (клетки-предшественники, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты и клетки миелоидных лейкозов). Он отсутствует на Т- и В-лимфоцитах, эритроцитах и тромбоцитах.
- CD14 — поверхностный мембранный гликопротеид. Его экспрессируют в основном моноциты и макрофаги. CD14 определяют более чем на

95% моноцитах периферической крови и костного мозга. Сильную экспрессию CD14 наблюдают при острых миелобластных лейкозах. При острых и хронических лимфобластных лейкозах этот Ag не экспрессируется.

- CD15 представляет собой олигосахарид. Он принимает участие в процессах фагоцитоза и хемотаксиса. Этот Ag присутствует на поверхности зрелых гранулоцитов и клетках Березовского–Штернберга. Экспрессию Ag CD15 выявляют при болезни Ходжкина. При неходжкинских лимфомах CD15 в большинстве случаев не обнаруживают.
- CD16 экспрессируется на поверхности гранулоцитов, моноцитов, макрофагов и NK-клеток. Все лимфоциты, экспрессирующие этот Ag, обладают способностью к антителозависимой клеточной цитотоксичности. CD16 определяют при типировании хронических миелоцитарных лейкозов, для характеристики NK-клеток.
- CD19 — гликопротеин, присутствующий на всех периферических В-лимфоцитах, а также на всех предшественниках В-клеток. Он отсутствует на плазматических клетках. Это самый ранний маркёр В-клеток, играет важную роль в регуляции активации и пролиферации В-лимфоцитов. CD19 экспрессируется на всех неопластических клетках острых лейкозов В-клеточного происхождения, а также присутствует при некоторых формах острых монобластных лейкозов.
- CD20 — негликозилированный белок. В онтогенезе В-лимфоцитов Ag CD20 появляется после CD19 на стадии пре-В-клеточной дифференцировки лимфоцитов. На плазматической мембране плазматических клеток он отсутствует. Экспрессируется при ОЛЛ, В-клеточных хронических лимфоцитарных лейкозах, волосатоклеточных лейкозах, лимфомах Беркитта и очень редко — при острых монобластных лейкозах.
- CD21 — гликопротеид, в значительном количестве присутствует на В-лимфоцитах в лимфоидных органах и в небольшом количестве — на В-клетках периферической крови. CD21 — рецептор для вируса Эпштейна–Барр.
- CD22 — белок, состоящий из двух полипептидных цепей. Экспрессируется на мембране большинства В-лимфоцитов, включая клетки-предшественники (пролимфоциты). Ag не экспрессируется на В-лимфоцитах (плазматические клетки) после их активации. Наиболее выраженную экспрессию CD22 выявляют на клетках при волосатоклеточном лейкозе, слабую — при миелоидных лейкозах и не-Т-клеточных ОЛЛ.
- CD23 — гликопротеид, экспрессируемый активированными В-лимфоцитами периферической крови в гораздо большей степени. CD23 опосредует IgE-зависимую цитотоксичность и фагоцитоз макрофагами и эозинофилами.
- CD25 — одноцепочечный гликопротеид, идентифицированный как низкоаффинный рецептор к ИЛ-2. Этот рецептор экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и, с меньшей плотностью, на активированных В-клетках. В периферической крови здоровых людей Ag присутствует более чем на 5% лимфоидных клеток.
- CD29 — рецептор фибронектина. Широко распространён в тканях, экспрессируется лейкоцитами. Определение CD29 на клетках пери-

ферической крови используют для типирования субпопуляции Т-клеток, имеющих фенотип CD4+CD29+, которые называют хелперами 2 типа (Th2). Эти клетки посредством продукции лимфокинов участвуют в реализации гуморального иммунного ответа.

- CD33 — трансмембранный гликопротеид. Присутствует на поверхности клеток миелоидного и моноцитарного рядов. Его обнаруживают на поверхности моноцитов и, в меньшей степени, гранулоцитов периферической крови. Приблизительно 30% клеток красного костного мозга экспрессируют CD33, включая миелобласты, промиелоциты и миелоциты. Ag отсутствует на мембранах полипотентных стволовых клеток. Определение CD33 используют для характеристики клеток при лейкозах миелоидного происхождения. Клетки лейкозов лимфоидного и эритроидного происхождения не экспрессируют CD33.
- CD34 — фосфогликопротеин, экспрессируется гемопоэтическими клетками-предшественниками, включая монопотентные стволовые клетки. Наиболее выраженную экспрессию Ag наблюдают у ранних предшественников; при созревании клеток экспрессия маркера падает. CD34 обнаружен также на эндотелиальных клетках. Определение CD34 используют для характеристики клеток при острых миело- и лимфобластных лейкозах. При хронических лимфоцитарных лейкозах и лимфомах экспрессия Ag CD34 не выявляют.
- CD41a экспрессируется тромбоцитами и мегакариоцитами. Моноклональные АТ для выявления CD41a используют для диагностики мегакариобластного лейкоза. При тромбастении Глянцманна экспрессия этого Ag отсутствует или значительно подавлена.
- CD42b — мембранный гликопротеид, состоящий из двух полипептидных цепей. Маркер выявляют на поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. В клинической практике обнаружение CD42b используют для диагностики тромбоцитопатии — синдрома Бернара-Сулье.
- CD45RA принадлежит к классу трансмембранных гликопротеинов. Это общий лейкоцитарный Ag. Экспрессируется на клеточной мембране В-лимфоцитов, в меньшей степени Т-лимфоцитов и на зрелых медуллярных тимоцитах. Маркер не экспрессируется гранулоцитами.
- CD45RO — низкомолекулярная изоформа CD45RA — общего лейкоцитарного Ag. Выявляют на Т-клетках (Т-лимфоциты памяти), субпопуляции В-лимфоцитов, моноцитах и макрофагах. Моноклональные АТ к CD45RO взаимодействуют с большинством тимоцитов, субпопуляцией покоящихся CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и зрелыми активированными Т-клетками. Клетки миеломоноцитарного происхождения, гранулоциты и моноциты также несут этот Ag. Его выявляют при центральных и иммунобластных лимфомах.
- CD46 — О-гликозилированный димер. Он широко распространен в тканях и экспрессируется Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами НК-клетками, тромбоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами, но отсутствует на поверхности эритроцитов. CD46 обеспечивает защиту тканей от действия комплемента.
- CD61 — тромбоцитарный Ag. Экспрессируется на тромбоцитах периферической крови и красного костного мозга, а также на мегакариоцитах и мегакариобластах. Его определение используют в качестве маркера

ра при острых мегакариобластных лейкозах. Экспрессия Ag отсутствует или подавлена у больных с тромбастенией Глянцманна.

- CD95, называемый также Fas или APO-1, — трансмембранный гликопротеин, член семейства рецепторов фактора некроза опухолей. Он экспрессируется в значительных количествах на Т-лимфоцитах (CD4+ и CD8+) периферической крови и, в меньшей степени, на В-лимфоцитах и NK-клетках. Этот Ag экспрессируется также на гранулоцитах, моноцитах, клетках тканей и неопластических клетках. Связывание CD95 с Fas-лигандом (CD95L), индуцирует в клетках апоптоз.
- CD95L, или Fas-лиганд, мембранный белок, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухолей. Этот Ag экспрессируется цитотоксическими Т-лимфоцитами, NK-клетками и очень часто опухолевыми клетками; основной индуктор апоптоза в клетках.
- HLA-DR — мономорфная детерминанта молекул II класса главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Маркёр экспрессируется на клетках Лангерганса, дендритных клетках лимфоидных органов, определённых типах макрофагов, В-лимфоцитах, активированных Т-клетках и эпителиальных клетках тимуса. Исследование на данный маркёр используют для количественного определения активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ HLA-DR+.

Используя различный подбор моноклональных АТ к маркёрам, можно составить фенотипический портрет клеток, характерных для данной формы лейкоза (табл. 7-29–7-30).

Помимо использования методов иммунофенотипирования для диагностики и дифференциальной диагностики гемобластозов, особенно важным оказалось их применение в процессе лечения для оценки состояния ремиссии и остаточной популяции лейкозных клеток. Зная фенотипический «портрет» бластных клеток в период установления диагноза, по этим маркёрам удаётся обнаружить клетки лейкозного клона в период ремиссии, а по нарастанию их количества — предсказать развитие рецидива задолго (за 1–4 мес) до появления его клинико-морфологических признаков.

Таблица 7-29. Иммунофенотипическая характеристика лейкозов [Myers A.R., 1996]

Иммуновариант лейкоза	Доминирующий клеточный фенотип
Пред-Т-клеточный острый лимфолейкоз	CD7+, CD5+, CD2+, CD3+, CD15–, CD23–, CD13–
Т-клеточный острый лимфолейкоз	CD33–, CD7+, CD5+, CD2+, CD3+, CD10–, CD15–, CD22–, CD23–, CD13–, CD33–
«Нулевой» острый лейкоз	CD38+/-, CD58+/-, CD11a+/-, CD1–, CD5–, CD7–, CD8–, CD10–, CD19–, CD22–, CD23–, HLA-DR–, CD11b–, Ag эритробластов –
Ia-вариант острого лимфолейкоза	CD11a+, CD38+, CD58+/-, CD1c+
Про-В-клеточный лимфолейкоз (в рамках Ia-варианта)	Ia+, CD19+, CD22+, CD34+/-
«Общий» острый лимфолейкоз (пре-преВ-клеточный)	CD19+, CD10+/-, CD20+/-, CD22+/-, CD34+/-, CD58+/-, CD2–, CD3–

Пре-В-клеточный острый лимфолейкоз	HLA-DR+, CD19+, CD10+/-, CD58+/-, CD2-, CD3-, CD13-, CD33-
В-клеточный острый лимфолейкоз	Ia+/-, CD2-, CD3-, CD15-,
Вариант острого лимфолейкоза с коэкспрессией миелоидных Ag CD11b, CD15	фенотип «общего» ОЛЛ (Ia+)+ CD11b+,CD15+ фенотип T1-ОЛЛ (Ia+) + CD11b+, CD15+ фенотип Ia-ОЛЛ + CD11b+, CD15+ фенотип T-ОЛЛ + CD11b+, CD15+ фенотип «нулевого» ОЛЛ + CD11b+, CD15+ HLA-DR+, CD15+/-, CD13+/-, CD33+/-
МО (острый недифференцированный лейкоз)	
M1 (острый миелобластный лейкоз без созревания)	HLA-DR+/-, CD38+/-, CD11a+/-, CD53+, CD11b+/-, CD15+/-, CD7+/-
M2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	HLA-DR+/-, CD38+/-, CD72+, CD53+, CD11b+/-, CD7+/-, CD11b+/-, CD11a+/-, CD15+/-
M3 (острый промиелоцитарный лейкоз)	CD53+, CD11b+/-, CD15+/-, HLA-DR+/-, CD38-, CD2-, CD3-, CD4-, CD8-, CD19-, CD72-
M4 (острый миеломонобластный лейкоз)	HLA-DR+, CD15+, CD38+, CD11b+
M5 (острый монобластный лейкоз)	HLA-DR+, CD11b+, CD15+, CD38-
M6 (острый эритромиелоз)	Гликофорин A+ Ag эритробластов, HLA-DR+/-, CD38-
M7 (острый мегакариобластный лейкоз)	CD38+, CD41+, HLA-DR+/-, CD7+/-, CD4-, CD8-, CD11b-, CD15-, CD33-, CD10-, CD34-, CD71-

Примечание: «+» — выраженная экспрессия; «+/-» — вариабельность экспрессии; «-» — отсутствие экспрессии Ag.

Таблица 7-30. Иммунофенотипы ОЛЛ [Rich R.R., 2001]

Подтип	Экспрессируемый лейкоцитарный Ag, % положительных результатов										Частота, %
	CD19	CD22	CD 79a	CD10	CD7	CD2	CD3	cig μ	sig μ	sig κ или γ	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Пре-пре-В	100	>95	>95	0	0	0	0	0	0	0	5
Ранний пре-В	100	>95	>95	95	5	<5	0	0	0	0	60–65
Пре-В	100	100	100	>95	0	0	0	100	0	0	20–25
Преходящий пре-В	100	100	100	50	0	0	0	100	100	0	1–3

Окончание табл. 7-30

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
В	100	100	100	50	0	0	0	>95	>95	>95	2-3
Пре-Т	<5	0	0-20	45	100	0	100	0	0	0	1
Т	<5	0	0-20	45	100	95	100	0	0	0	10-15

Примечание: сiг μ — цитоплазматический Ig μ цепь; sig μ — поверхностный Ig μ цепь.

Диагностика ревматических заболеваний

В настоящее время к ревматическим относят большое количество заболеваний, в основе которых лежит системное или локальное поражение соединительной ткани, а наиболее ярким клиническим проявлением служит поражение суставов. На III Всесоюзном съезде ревматологов (1985) была принята Рабочая классификация и номенклатура ревматических заболеваний (ВНОР), согласно которой все формы ревматических болезней распределены на 14 рубрик: 1) ревматизм (ревматическая лихорадка); 2) диффузные болезни соединительной ткани (основные формы — СКВ, системная склеродермия, диффузный фасцит, дерматомиозит/полимиозит, болезнь Шёгрена, смешанные заболевания соединительной ткани и др.); 3) системные васкулиты (узелковый полиартериит, гранулематозные артерииты, гиперергические ангииты, облитерирующий тромбангиит, синдром Бехчета); 4) ревматоидный артрит; 5) ювенильный артрит; 6) анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева); 7) артриты, сочетающиеся со спондилитом; 8) артриты, связанные с инфекцией; 9) микрористаллические артриты; 10) остеоартроз; 11) другие болезни суставов; 12) артропатии при неревматических заболеваниях; 13) болезни внесуставных мягких тканей; 14) болезни костей, хряща и остеохондропатии.

Для лабораторной диагностики ревматических заболеваний применяют комплекс показателей (общеклиническое исследование крови, СОЭ, общеклиническое исследование мочи, суставной жидкости, биохимические показатели, исследование Ig, ЦИК, криоглобулинов, показателей системы комплемента и др.). В данном разделе приведено диагностическое значение показателей, характеризующих аутоиммунный компонент ревматических заболеваний. Лабораторные исследования при ревматических заболеваниях необходимы для:

- подтверждения диагноза;
- характеристики активности процесса;
- оценки эффективности терапии;
- прогнозирования исходов;
- уточнения патогенетических механизмов.

Клетки красной волчанки в крови

ЛЕ-клетки в крови в норме отсутствуют.

Волчаночные клетки служат морфологическим проявлением иммунологического феномена, характерного для СКВ. Они образуются в результате фагоцитоза нейтрофильными лейкоцитами (реже моноцитами) ядер клеток, содержащих деполимеризованную ДНК. Фагоцитируемая субстан-

ция представляет собой иммунный комплекс, состоящий из волчаночного фактора (антинуклеарный фактор — АТ класса IgG к ДНК-гистоновому комплексу), остатков ядра лейкоцитов и комплемента. Обнаружение LE-клеток — специфический признак СКВ. Исследование необходимо проводить до начала терапии ГК. Отрицательный результат исследования не исключает возможность данного заболевания. LE-клетки обнаруживают в ранний период болезни, а также при выраженном нефротическом синдроме и потере с мочой большого количества белка. Волчаночный фактор может содержаться в пунктате красного костного мозга, в белковых жидкостях (экссудаты, белок мочи при поражениях почек). Частота обнаружения LE-клеток у больных острой СКВ колеблется от 40 до 95%. У больных СКВ можно обнаружить, во-первых, волчаночные клетки, во-вторых, свободное ядерное вещество (гематоксилиновые тельца, тельца Харгрейвса) и, в-третьих, «розетки» — скопление нейтрофилов вокруг волчаночных клеток. Чаще волчаночные клетки находят при обострении заболевания. Появление их в большом количестве — прогностически неблагоприятный признак. При улучшении состояния больного в процессе его лечения количество LE-клеток уменьшается, а иногда они совсем исчезают.

От истинных LE-клеток нужно отличать так называемые tart-клетки и ложные волчаночные В-клетки. Они отличаются от LE-клеток по морфологическим признакам и диагностического значения при СКВ не имеют.

LE-феномен наблюдают, хотя и достаточно редко (до 10% случаев), при плазмочитоме, тяжёлых поражениях печени, острых лейкозах, острой ревматической лихорадке, эритродермиях, милиарном туберкулёзе, пернициозной анемии, при непереносимости антибиотиков (пенициллина), узелковом полиартериите, гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуре. При этих заболеваниях, как правило, волчаночные клетки обнаруживают в небольшом количестве и непостоянно.

Титр антител к нуклеарным антигенам (антинуклеарный фактор) в сыворотке крови

У здоровых людей титр АТ к нуклеарным Аг в сыворотке крови 1:40–1:80 (клинически значимый титр — $\geq 1:160$ при использовании метода непрямой иммунофлюоресценции; при использовании скрининговых методов — ниже 1:50).

Антинуклеарный фактор — АТ к целному ядру. Это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра. Определение АТ к нуклеарным Аг в сыворотке крови — тест на системные заболевания соединительной ткани. Скрининг на наличие антинуклеарных АТ в сыворотке крови проводят методом радиоиммунного анализа (РИА), реакции связывания комплемента (РСК) или ИФА.

Положительные результаты скрининга должны быть подтверждены методом непрямой иммунофлюоресценции. В качестве клеточного субстрата используют препараты, приготовленные из суспензии клеток с крупными ядрами [из человеческих клеток линии HEp-2 (human epithelial cells) — клетки рака гортани, или срезов мышины печени]. Тип окрашивания (характер распределения флюоресцентной метки в клетках) при разных заболеваниях неодинаков и определяет направление дальнейшего установления специфичности антинуклеарных АТ (рис. 7-5).

- Диффузное окрашивание (равномерное распределение метки) наименее специфично, возможно при СКВ, лекарственном волчаночном синдроме и других аутоиммунных заболеваниях, а также у пожилых лиц. При диффузном окрашивании клеток реакцию необходимо повторить с большим разведением исследуемой сыворотки крови. Если тип окрашивания остаётся прежним, наиболее вероятно, что Аг, против которого направлены антинуклеарные АТ, дезоксирибонуклеопротеид.
- Гомогенное или периферическое окрашивание наблюдают, когда в исследуемой сыворотке крови преобладают АТ к двухспиральной ДНК. Этот тип окрашивания наиболее часто обнаруживают при СКВ.
- Пятнистое или крапчатое окрашивание обусловлено АТ к экстрагируемым ядерным Аг (см. ниже) и обычно наблюдается при смешанном заболевании соединительной ткани, синдроме Шёгрена, лекарственном волчаночном синдроме.
- Ядрышковое (нуклеолярное) окрашивание (распределение метки в районе ядрышек) обусловлено АТ к рибонуклеопротеиду (см. ниже). Этот тип окрашивания характерен для системной склеродермии, изредка возможен и при других аутоиммунных заболеваниях.
- Центромерное или дискретное крапчатое окрашивание обусловлено АТ к центромере (специализированный домен хромосом) и характерно для CREST-синдрома и других аутоиммунных ревматических заболеваний.

Основная цель исследования на антинуклеарные АТ — выявление СКВ, поскольку при этом заболевании они появляются в сыворотке крови 95% больных в течение 3 мес после его начала.

Определение АТ к нуклеарным Аг имеет большое значение для диагностики коллагенозов. При узелковом полиартериите титр (при использовании скрининговых методов) может увеличиваться до 1:100, при дерматомиозите — до 1:500, при СКВ — до 1:1000 и выше. При СКВ тест на выявление антинуклеарного фактора обладает высокой степенью чувствительности (89%), но умеренной специфичностью (78%) по сравнению с тестом на определение АТ к нативной ДНК (чувствительность 38%, специфичность 98%). АТ к нуклеарным Аг высокоспецифичны для СКВ. Сохранение высокого уровня АТ в течение длительного времени — неблагоприятный признак. Снижение титра предвещает ремиссию или (иногда) летальный исход.

При склеродермии частота выявления АТ к нуклеарным Аг составляет 60–80%, однако титр их ниже, чем при СКВ. Между титром антинуклеарного фактора в крови и степенью тяжести заболевания взаимосвязь не прослеживается. При ревматоидном артрите часто выделяют СКВ-подобные формы течения, поэтому довольно часто выявляют АТ к нуклеарным Аг. При дерматомиозите АТ к ядерным Аг в крови обнаруживают в 20–60% случаев (титр до 1:500), при узелковом полиартериите — в 17% (1:100), при болезни Шёгрена — в 56% при сочетании с артритом и 88% случаев при синдроме Гужеро–Шёгрена. При дискоидной красной волчанке антинуклеарный фактор выявляют у 50% больных.

Помимо ревматических заболеваний, АТ к ядерным Аг в крови обнаруживают при хроническом активном гепатите (в 30–50% случаев), причём

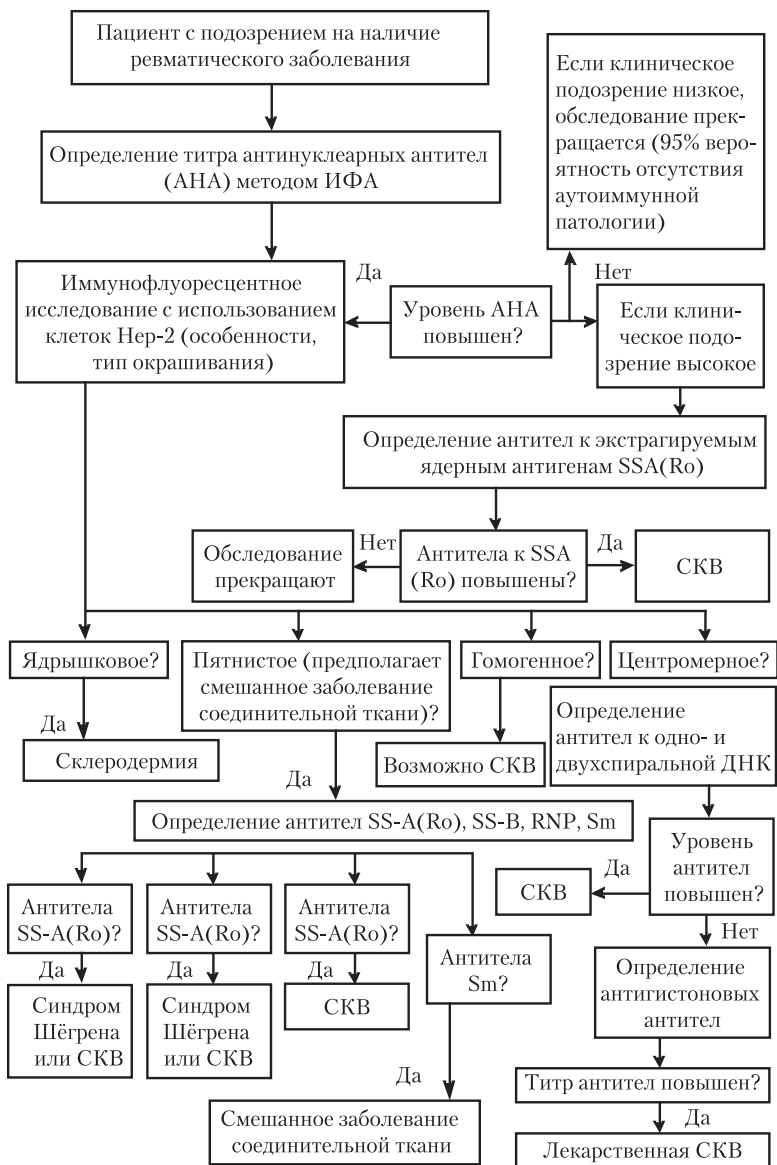


Рис. 7-5. Алгоритм диагностики ревматических заболеваний [Lehman С.А.,1998]

их титр иногда достигает 1:1000. Аутоантитела к нуклеарным Аг могут появиться в крови при инфекционном мононуклеозе, острых и хронических лейкозах, приобретённой гемолитической анемии, болезни Вальденстрёма, циррозе печени, билиарном циррозе печени, гепатитах, малярии, лепре, ХПН, тромбоцитопениях, лимфопролиферативных заболеваниях, миастении и тимоммах.

Почти в 10% случаев антинуклеарный фактор обнаруживают у здоровых людей, но в низком титре (не более 1:50).

В последние годы был разработан иммуноферментный метод определения антинуклеарных АТ различного спектра, который отличается простотой выполнения и постепенно вытесняет иммунофлюоресцентный метод.

Целый ряд ЛС может приводить к ложноположительному повышению титра антинуклеарных АТ: аминосалицилаты, карбамазепин, изониазид, метилдопа, прокаиамид, иодиды, пероральные контрацептивы, тетрациклины, тиазидные диуретики, сульфаниламиды, нифедипин, β -адреноблокаторы, гидралазин, пеницилламин, нитрофурантоин и др., вследствие способности этих препаратов вызывать интерференцию при проведении исследования.

Антитела к двухспиральной ДНК в сыворотке крови

В норме концентрация АТ к двухспиральной ДНК (anti-dsDNA) в сыворотке крови менее 30 МЕ/мл; 30–40 МЕ/мл — пограничные значения.

АТ к двухспиральной (нативной) ДНК высокоспецифичны для СКВ. Существует сильная корреляция между активностью СКВ и титром АТ к двухспиральной ДНК в сыворотке крови. Однократно выявленный повышенный титр АТ к двухспиральной ДНК позволяет сделать диагностический, но не прогностический вывод. При исследовании титра АТ к ДНК в динамике отсутствие его снижения или нарастание считают неблагоприятным прогностическим признаком. Уменьшение титра предвещает ремиссию или (иногда) летальный исход. АТ могут исчезать при ремиссии заболевания. Частота повышения титра АТ к двухспиральной ДНК в сыворотке крови при различных формах СКВ представлены в табл. 7-31.

Таблица 7-31. Частота выявления АТ к двухспиральной ДНК в сыворотке крови при различных формах СКВ и других коллагенозах

Заболевания	Частота, %
СКВ	5–55
СКВ с активным заболеванием почек	89
СКВ с активными внепочечными проявлениями	56
Неактивная СКВ	32
Ревматоидный артрит	0
Системная склеродермия	0

Одновременное определение в сыворотке крови антинуклеарных АТ (обладают высокой чувствительностью) и АТ к двухспиральной ДНК (обладают высокой специфичностью) — наилучшая комбинация для диагностики СКВ.

Антитела к односпиральной ДНК в сыворотке крови

В норме концентрация АТ к односпиральной ДНК (anti-ssDNA) в сыворотке крови менее 300 МЕ/мл; 300–350 МЕ/мл — пограничные значения.

АТ к односпиральной ДНК обнаруживают как при ревматических заболеваниях, так и при других соматических и инфекционных заболеваниях. Тем не менее чаще всего повышение их титра наблюдают при СКВ и склеродермии, особенно при активных и злокачественных формах (табл. 7-32).

Таблица 7-32. Частота выявления АТ к односпиральной ДНК в сыворотке крови при СКВ и других коллагенозах [Ruffatti A., 1991]

Заболевания	Частота выявления, %
СКВ:	65
активная	78
неактивная	43
Ревматоидный артрит	35
Системная склеродермия	50
Локализованная склеродермия	0
Здоровые	0

При оценке результатов определения АТ к одно- и двухспиральной ДНК следует учитывать, что многие воспалительные или другие процессы, сопровождающиеся деструкцией тканей, могут приводить к повышению титра этих АТ в сыворотке крови.

Антитела к экстрагированным ядерным антигенам в сыворотке крови

В норме концентрации АТ к экстрагированным ядерным Аг RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La) — менее 20 МЕ/мл, 20–25 МЕ/мл — пограничные значения; к Аг Scl-70 АТ в норме отсутствуют.

Данное исследование заключается в количественном определении IgG-АТ против экстрагируемых ядерных Аг — RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro) и SS-B(La) в сыворотке крови. АТ к экстрагированным ядерным Аг (ENA), представляют собой комплексы растворимых рибонуклеопротеидов. АТ против различных ядерных Аг — важный диагностический признак для мониторинга и диагностики различных ревматических заболеваний (табл. 7-33).

- АТ к Аг RNP/Sm (АТ к белковым компонентам U_1 — малого ядерного рибонуклеопротеида — U_1 РНК) обнаруживают при смешанном заболевании соединительной ткани, реже при СКВ и других ревматических заболеваниях. Концентрация АТ не коррелирует с активностью и развитием обострения. У больных СКВ, в сыворотке крови которых присутствуют АТ к Sm-Аг, АТ к рибонуклеопротеиду не обнаруживают. Для исключения ложноположительных результатов используется иммуноблотинговый анализ.
- Sm-Аг состоит из пяти малых ядерных РНК (U_1 , U_2 , U_4 , U_5 , U_6), ассоциированных с 11 или большим количеством полипептидов (A' , B'/B , C , D , E , F , G). АТ к Аг Sm специфичны для СКВ и присутствуют у 30–40%

больных с данным заболеванием. Эти АТ весьма редко появляются при других заболеваниях соединительной ткани (в последнем случае их обнаружение указывают на сочетание заболеваний). Концентрация АТ к Аг Sm не коррелирует с активностью и клиническими субтипами СКВ. АТ к Аг Sm — один из критериев диагностики СКВ.

Таблица 7-33. Частота выявления АТ к различным экстрагируемым ядерным Аг [Йегер Л. 1990]

Тип АТ	Заболевания	Частота, %
Sm	СКВ	10–40
	СКВ	20–30
PNP	Смешанные заболевания соединительной ткани	95–100
	СКВ	15–33
SS-A(Ro)	Системная склеродермия	60
	Неонатальная красная волчанка	100
	Синдром Шёгрена	40–70
	СКВ	10–15
SS-B(La)	Системная склеродермия	25
	Синдром Шёгрена	15–60
	Системная склеродермия	20–40

- SS-A(Ro) — полипептиды, образующие комплексы с Ro РНК (hY1, hY3 и hY5). АТ к Аг SS-A(Ro) наиболее часто обнаруживаются при синдроме/болезни Шёгрена и СКВ. При СКВ продукция данных АТ ассоциируется с определённым набором клинических проявлений и лабораторных нарушений: фотосенсибилизацией, синдромом Шёгрена, гиперпродукцией ревматоидного фактора. Присутствие этих АТ в крови беременных увеличивает риск развития неонатального волчаночноподобного синдрома у новорождённых. АТ к Аг SS-A(Ro) могут быть повышены у 10% больных ревматоидным артритом.
- SS-B(La)-Аг — нуклеоплазматический фосфопротеиновый комплекс с Ro малых ядерных РНК (Ro hY1-hY5), транскриптор РНК-полимеразы III. АТ к Аг SS-B(La) обнаруживают при болезни и синдроме Шёгрена (в 40–94%). При СКВ АТ к SS-B(La) чаще выявляют в начале болезни, развивающейся в пожилом возрасте (в 9–35%) и ассоциирующейся с низкой частотой развития нефрита.
- Scl-70-Аг — топоизомераза I — белок с молекулярной массой 100 000 и его фрагмент, имеющий молекулярную массу 67 000. АТ к Scl-70 чаще выявляют при диффузной (40%), реже при ограниченной (20%) форме системной склеродермии. Они высокоспецифичны для данного заболевания (чувствительность 20–55% в зависимости от аналитического метода) и являются плохим прогностическим признаком. Присутствие АТ Scl-70 при системной склеродермии в сочетании с носительством генов HLA-DR3/DRw52 в 17 раз увеличивает риск развития лёгочного фиброза. Обнаружение АТ Scl-70 в крови у больных с изолированным феноменом Рейно указывает на высокую вероятность возникновения системной склеродермии.

Ревматоидный фактор в сыворотке крови

Референтные величины концентрации ревматоидного фактора в сыворотке крови при определении методом нефелометрии — менее 14 МЕ/мл.

Ревматоидный фактор — аутоантитела IgG, IgM, IgA или IgE классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Он образуется в результате стимуляции агрегированным модифицированным IgG или за счёт воздействия экзогенного перекрёстно реагирующего Ag при нарушении иммунорегуляции. Комплекс IgG + ревматоидный фактор не фагоцитируется, откладывается в периваскулярном пространстве, стимулируя клеточно-опосредованные цитотоксические реакции, что приводит к возникновению воспаления.

Повышение концентрации ревматоидного фактора в крови характерно для ревматоидного артрита (до 90% больных); зависимости титра ревматоидного фактора от продолжительности заболевания не выявлено. Обнаружение ревматоидного фактора при наличии соответствующей клинической картины подтверждает диагноз ревматоидного артрита, но возможны его серонегативные формы. Повышение титра ревматоидного фактора определяют не ранее чем через 6–8 нед после клинических проявлений. Отрицательный результат исследования не всегда позволяет исключить диагноз. Присутствие ревматоидного фактора у больных с установленным диагнозом ревматоидного артрита указывает на тяжёлую форму заболевания (протекает с выраженным воспалительным процессом в суставах, зачастую с их деструкцией). Ревматоидный фактор может быть обнаружен в низких титрах при инфекционном мононуклеозе, острых воспалительных процессах, СКВ с поражением суставов, синдроме Шёгрена, саркоидозе, гепатите.

Повышение концентрации ревматоидного фактора возможно при синдроме Фелти — особой форме ревматоидного артрита, характеризующейся лейкопенией и острым началом; при синдроме Стилла (тест положителен в 20% случаев заболевания) — юношеской форме ревматоидного артрита, который клинически протекает как синдром Фелти, но в отличие от него сопровождается лейкоцитозом.

Антистрептолизин О в сыворотке крови

Референтные величины антистрептолизина О (АСЛО) в сыворотке крови: взрослые — менее 200 МЕ/мл, дети — до 150 МЕ/мл.

Инфекции, обусловленные стрептококком группы А, всегда вызывают специфический иммунный ответ — значительное повышение титра АТ по крайней мере к одному из внеклеточных стрептококковых Ag — стрептолизину О, дезоксирибонуклеазе В, гиалуронидазе или никотинамид-адениндинуклеотидазе.

АСЛО — АТ против стрептококкового гемолизина О. АСЛО — маркёр острой стрептококковой инфекции. Концентрация АСЛО повышается в острый период инфекции (7–14-й день) и снижается в период реконвалесценции и выздоровления. В клинической практике определение АСЛО используют для наблюдения за динамикой ревматического процесса. Титр АСЛО повышается у 80–85% больных с ревматической лихорадкой. Диагностическое значение имеет стойкое значительное повышение активности АСЛО. К 3-й неделе заболевания ревматизмом титр значительно повышается, достигая максимума к 6–7-й неделе. При благоприятном течении

процесса к 4–8-му месяцу концентрация АСЛО снижается до нормы. Под влиянием проводимой терапии эти сроки могут сократиться. Отсутствие снижения концентрации АСЛО к 6-му месяцу заболевания позволяет предположить возможность рецидива. Стойкое и длительное повышение активности после ангины может быть предвестником ревматического процесса. В 10–15% случаев ревматизма повышения концентрации АСЛО не определяется.

Повышение АСЛО находят у некоторых больных с ревматоидным артритом, однако уровень его повышения при этом заболевании ниже, чем при ревматизме. При выделении β -гемолитических стрептококков группы А повышенные титры АСЛО выявляют у 40–50% бактерионосителей.

Увеличение титров АСЛО обнаруживают у половины больных острым гломерулонефритом, развивающимся после стрептококковой инфекции.

В большинстве случаев острый ревматизм или острый постстрептококковый гломерулонефрит развиваются в период от 1 нед до 1 мес от начала инфекции; в среднем латентный период составляет 18 дней для ревматизма, 12 дней для гломерулонефрита после инфекции глотки и до 2–3 нед после кожных инфекций. Поэтому наиболее вероятно выявить подъём концентрации АСЛО и других АТ в первые 2–3 нед от начала заболевания.

Кожные стрептококковые инфекции часто вызывают слабую продукцию АСЛО, вероятно, из-за ингибирующего воздействия на АСЛО ХС и ряда связанных с кожей липидов.

Всегда следует помнить, что приём антибиотиков в острую фазу стрептококковой инфекции значительно снижает выраженность иммунного ответа, и увеличение концентрации АСЛО может быть незначительным.

С-реактивный белок в сыворотке крови

Референтные величины концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови — менее 5 мг/л.

СРБ — белок, состоящий из 5 идентичных, нековалентно связанных друг с другом кольцевых субъединиц. СРБ определяется в сыворотке крови при различных воспалительных и некротических процессах и является показателем острой фазы их течения. Свое название он получил из-за способности преципитировать С-полисахарид клеточной стенки пневмококка. Синтез СРБ как белка острой фазы происходит в печени под влиянием ИЛ-6 и других цитокинов.

СРБ усиливает подвижность лейкоцитов. Связываясь с Т-лимфоцитами, он влияет на их функциональную активность, инициируя реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза и связывания комплемента. В присутствии кальция СРБ связывает лиганды в полисахаридах микроорганизмов и вызывает их элиминацию.

Повышение концентрации СРБ в крови начинается в течение первых 4 ч от момента тканевого повреждения, достигает максимума через 24–72 ч и снижается в ходе реконвалесценции. Повышение концентрации СРБ — самый ранний признак инфекции, а эффективная терапия проявляется её снижением. СРБ отражает интенсивность воспалительного процесса, и контроль за ним важен для мониторинга этих заболеваний. Содержание СРБ при воспалительном процессе может повышаться в 20 раз и более. Концентрация СРБ в сыворотке крови выше 80–100 мг/л свидетельствует о бактериальной инфекции или системном васкулите. При активном ревмати-

ческом процессе повышение СРБ обнаруживают у большинства больных. Параллельно со снижением активности ревматического процесса уменьшается и содержание СРБ. Положительная реакция в неактивной фазе может быть обусловлена очаговой инфекцией (хронический тонзиллит).

Ревматоидный артрит также сопровождается повышением СРБ (маркёр активности процесса), вместе с тем его определение не может помочь в дифференциальной диагностике между ревматоидным артритом и ревматическим полиартритом. Концентрация СРБ находится в прямой зависимости с активностью анкилозирующего спондилита. При СКВ (особенно в случае отсутствия серозита) концентрация СРБ обычно не повышена.

При ИМ СРБ повышается через 18–36 ч после начала заболевания, к 18–20-му дню снижается и к 30–40-му дню приходит к норме. Высокие уровни СРБ при ИМ (а также при остром нарушении мозгового кровообращения) — прогностически неблагоприятные признаки. При стенокардии он остаётся в пределах нормы. СРБ необходимо рассматривать, как показатель активного атероматоза и тромботических осложнений у больных нестабильной стенокардией.

При отёчном панкреатите обычно концентрация СРБ в пределах нормы, но она значительно повышается при всех формах панкреонекроза. Установлено, что величины СРБ выше 150 мг/л свидетельствуют о тяжёлом (панкреонекроз) или осложнённом остром панкреатите. Исследование СРБ имеет важное значение для определения прогноза острого панкреатита. Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов исследования СРБ для определения неблагоприятного прогноза острого панкреатита при точке разделения более 100 мг/л составляет 73%.

После хирургических вмешательств концентрация СРБ повышается в ранний послеоперационный период, однако начинает быстро снижаться при отсутствии инфекционных осложнений.

Синтез СРБ усиливается при опухолях различных локализаций. Повышение концентрации СРБ в крови отмечают при раке лёгкого, предстательной железы, желудка, яичников и других опухолей. Несмотря на свою неспецифичность, СРБ совместно с другими онкомаркерами может служить тестом для оценки прогрессирования опухоли и рецидива заболевания.

Существует сильная корреляция между степенью повышения СРБ и СОЭ, однако СРБ появляется и исчезает раньше, чем изменяется СОЭ.

Повышение концентрации СРБ характерно для ревматизма, острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, эндокардита, ревматоидного артрита, туберкулёза, перитонита, ИМ, состояний после тяжёлых операций, злокачественных новообразований с метастазами, множественной миеломы.

Уровень СРБ существенно не возрастает при вирусной и спирохетной инфекции. Поэтому в отсутствие травмы очень высокие значения СРБ в большинстве случаев указывают на наличие бактериальной инфекции.

При интерпретации результатов определения концентрации СРБ необходимо учитывать, что для вирусных инфекций, метастазов злокачественных опухолей, вялотекущих хронических и ряда ревматических заболеваний характерно повышение уровня СРБ до 10–30 мг/л. Бактериальные инфекции, обострение некоторых ревматических заболеваний (например, ревматоидный артрит) и повреждение тканей (хирургическая операция, ИМ)

сопровождаются увеличением концентрации СРБ до 40–100 мг/л (иногда до 200 мг/л), а тяжёлые генерализованные инфекции, ожоги, сепсис — до 300 мг/л и более.

Определение уровня СРБ в сыворотке крови может служить одним из критериев для установления показаний и прекращения лечения антибиотиками. Уровень СРБ ниже 10 мг/л свидетельствует об отсутствии инфицирования и в проведении лечения антибиотиками необходимости нет.

С-реактивный белок ультрачувствительный в сыворотке крови

Длительное время считали, что клинически значимым является повышение концентрации СРБ выше 5 мг/л, при значениях ниже этой величины констатировалось отсутствие системного воспалительного ответа. В дальнейшем было показано, что значения концентрации СРБ, превышающие 3 мг/л, являются неблагоприятным прогностическим признаком, связанным с риском сосудистых осложнений у практически здоровых людей и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим были разработаны ультрачувствительные тест-системы и наборы реактивов, основанные на модификации иммунотурбидиметрических и иммунонефелометрических методов с иммобилизацией АТ на частицах латекса. Эти методы обладают приблизительно в 10 раз большей аналитической чувствительностью по сравнению с традиционными и позволяют регистрировать минимальные колебания концентрации СРБ в крови даже в пределах «традиционных» референтных величин.

С разработкой ультрачувствительных тест-систем связано появление в клинической практике термина «базовый уровень СРБ» — концентрации СРБ в сыворотке крови, стабильно выявляемой у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы высокочувствительного анализа. Величина базового уровня СРБ имеет важное практическое значение, так как непосредственно связана с риском развития тяжёлых сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений — ИМ и инсульта. При концентрации СРБ в крови ниже 1 мг/л риск развития сосудистых осложнений минимальный, 1,1–1,9 мг/л — низкий, 2,0–2,9 мг/л — умеренный, более 3 мг/л — высокий. Повышение концентрации СРБ в сыворотке крови отражает активность воспаления, которое ещё до развития ИМ или инсульта связано с активностью атероматоза. В связи с этим повышение концентрации СРБ необходимо рассматривать как признак атеросклероза. У больных с ИБС исходно высокий уровень СРБ следует рассматривать как фактор высокого риска развития рестеноза при ангиопластике и отсроченных осложнений после аортокоронарного шунтирования.

Диагностика антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к группе ревматических заболеваний и характеризуется наличием аутоантител к фосфолипидам. Причины формирования аутоантител точно не установлены. Полагают, что

большинство вирусов человека тропны к эндотелию сосудов. Персистируя в них, вирусы вызывают морфологические и функциональные изменения клеток; происходящее при этом разрушение основной мембраны стенок сосудов, обусловленное повреждением эндотелия, ведёт к активации XII фактора (Хагемана) свёртывающей системы крови и развитию гиперкоагуляции, а также выработке аутоантител. Аутоантитела блокируют белки мембраны эндотелия (протеин С, S, тромбомодулин), которые препятствуют тромбообразованию, подавляют активацию компонентов коагуляционного каскада, ингибируют продукцию АТIII и простациклина, оказывают непосредственное повреждающее действие на эндотелиальные клетки сосудов. Взаимодействие АТ с фосфолипидами клеточных мембран приводит к конформационным и метаболическим изменениям в мембранах, нарушению функции клеток, стазу крови в капиллярах и венах, тромбозу.

У одних больных АФС проявляется преимущественно венозными тромбозами, у других — инсультом, у третьих — акушерской патологией или тромбоцитопенией. Частота АФС при различных состояниях представлена в табл. 7-34.

Таблица 7-34. Частота АФС при различных состояниях [Alarcon-Segovia D. et al., 1987]

Состояния	Частота, %
Рецидивирующий венозный тромбоз	28–71
Привычный выкидыш	28–64
Поперечный миелит	50
Тромбоцитопения	27–33
Гемолитическая анемия	38
Артериальный тромбоз	25–31
Сетчатое ливедо	25
Лёгочная гипертензия	20–40

Критерии диагностики АФС были сформулированы в 1998 г. на VIII Международном симпозиуме по антифосфолипидным АТ в Саппоро (Япония) и представлены в табл. 7-35.

Таблица 7-35. Клинические и лабораторные критерии диагностики АФС

Критерии	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	1. Сосудистые тромбозы Один или более клинических эпизода артериального, венозного тромбоза, или тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтверждён картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. При гистологическом исследовании тромбоз должен быть представлен значительными изменениями сосудистой стенки воспалительного характера

Лабораторные	2. Заболевания беременных Один или более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й неделе или позже нормальной беременности, причём нормальная морфология плода должна быть документирована данными ультразвукового сканирования или непосредственным исследованием плода, или: один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода к 34-й неделе беременности или ранее вследствие тяжёлой преэклампсии или эклампсии, или тяжёлой плацентарной недостаточности, или: три или более необъяснимых последовательных аборта до 10-недельного срока беременности с патологическими или анатомическими аномалиями, или гормональными нарушениями, причём хромосомные причины должны быть исключены у отца и матери
Условия постановки диагноза	1. Антикардиолипидные АТ IgG и/или IgM в крови, умеренный или высокий уровень в 2 исследованиях или более, полученных с интервалом не менее 6 нед, измеренных путём стандартного ИФА для β_2-гликопротеин 1-зависимых антикардиолипидных АТ 2. Позитивный волчаночный антикоагулянт в плазме в 2 исследованиях или более, полученных с интервалом не менее 6 нед, причём этот антикоагулянт должен определяться согласно указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза по следующему этапу: а. установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свёртывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, коаиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время с разведением б. невозможность корректировать удлинённое время скрининговых тестов путём смешивания с нормальной бестромбоцитарной плазмой с. укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов и исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина Присутствие не менее одного клинического и одного лабораторного критерия

Антитела к кардиолипину в сыворотке крови

Референтные величины концентрации антикардиолипидных АТ в сыворотке крови: IgG — менее 19 МЕ/мл; IgA — менее 15 МЕ/мл; IgM — менее 10 МЕ/мл.

Антикардиолипидные АТ — АТ к фосфолипидам (кардиолипину — дифосфатидилглицеролу) клеточных мембран, ведущий показатель наличия АФС у больных. АТ к кардиолипину — основная фракция АТ к фосфолипидам. Определённый уровень аутоантител к кардиолипину присутствует в крови и здоровых людей, но при его повышении возникает качественно

новое состояние в системе гемостаза. Эти АТ взаимодействуют с фосфолипидами мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудов, вызывая их разрушение и способствуя возникновению тромбозов и тромбоэмболий.

Нарастание концентрации АТ — чувствительный и специфический лабораторный тест, характеризующий риск возникновения тромботических осложнений. Больных, у которых повышенная концентрация АТ к кардиолипину, относят к группе риска по возникновению тромбозов при различных заболеваниях. При беременности из-за тромбоэмболических повреждений трофобласта и плаценты возможны гибель плода, выкидыш, отслойка плаценты, гипотрофия и гипоксия плода.

При диагностике АФС определяют АТ класса IgG, IgA и IgM. При АФС чаще обнаруживают АТ класса IgG и IgA.

Содержание антикардиолипидов АТ в крови может колебаться как спонтанно, так и в ответ на какие-либо патологические процессы в организме. При лечении АФС концентрация антикардиолипидов АТ может меняться или оставаться на прежнем уровне.

Содержание АТ класса IgM наиболее быстро реагируют на эффективное лечение АФС (их уровень снижается). В низкой концентрации антикардиолипидов АТ класса IgM могут присутствовать при ревматоидном артрите, синдроме Шёгрена, лекарственно-индуцированной красной волчанке, болезни Лайма и сифилисе.

Нарушения мозгового кровообращения, ассоциирующиеся с выработкой АТ к фосфолипидам, имеют ряд клинических особенностей: возникают в молодом возрасте, чаще у женщины, часто рецидивируют. АТ к фосфолипидам выявляют у 2,4–46% больных молодого возраста с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения (антикардиолипидовые АТ — у 60%, ВА — у 75%, одновременно те и другие — у 50–75%).

Относительный риск развития инсультов, выкидышей или тромбозов глубоких вен у больных с антикардиолипидовыми АТ в крови в 2–4 раза выше, чем у пациентов, у которых они отсутствуют.

Антикардиолипидовые АТ могут появляться при следующих заболеваниях: тромбоцитопении, гемолитической анемии, аутоиммунных заболеваниях, СКВ, ревматоидном артрите, ревматизме, узелковом полиартерите, ИМ, инсульте, нестабильной стенокардии, инфекциях (туберкулёз, лепра, стафилококковая, стрептококковая инфекции, корь, мононуклеоз, краснуха, ВИЧ-инфекция), артериальной гипертензии, облитерирующем энтеритите, системном атеросклерозе, угрозе развития тромботических осложнений, акушерской патологии с развитием АФС.

Волчаночный антикоагулянт в плазме крови

Референтные величины ВА в плазме крови — 0,8–1,2 усл. ед.

ВА относится к Ig класса IgG и представляет собой АТ против отрицательно заряженных фосфолипидов. Свое название он получил в связи с тем, что оказывает влияние на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты и впервые был выявлен у больных с СКВ. Наличие ВА у больных можно заподозрить при необъяснимом удлинении АЧТВ, времени рекальцификации и, в меньшей степени, протромбинового времени при нормальных результатах всех других показателей коагулограммы. ВА обычно обнаруживают по удлинению у больных АЧТВ, при этом у них отсутствуют выраженные

проявления кровоточивости, а в 30% развивается тромбоз, то есть прослеживается парадоксальное сочетание — удлинение АЧТВ и склонность к тромбозу. Механизм развития тромбоза у больных с ВА в настоящее время точно не установлен, однако известно, что антифосфолипидные АТ снижают продукцию простациклина эндотелиальными клетками за счёт ингибирования фосфолипазы A_2 и протеина S и, таким образом, создают предпосылки к тромбообразованию. В настоящее время ВА рассматривается как значительный фактор риска у больных с необъяснимыми тромбозами и часто обнаруживается при различных формах патологии, особенно при системных, аутоиммунных заболеваниях, АФС, у больных ВИЧ-инфекцией (20–50%), у женщин с привычными выкидышами и внутриутробной гибелью плода, у больных с осложнениями лекарственной терапии. Приблизительно у 25–30% пациентов с ВА развиваются тромбозмболии. При СКВ ВА выявляют у 34–44% больных, а среди больных, длительно получающих феноксиазин, — у 32%. У пациентов с ВА в крови часто отмечают ложноположительные результаты при исследовании на сифилис. Частота выявления ВА лучше коррелирует с риском тромбоза, чем частота выявления антикардиолипидных АТ.

Выявление ВА основано на удлинении фосфолипидзависимых коагуляционных реакций. Однако в связи с отсутствием стандартизации этих исследований и неоднозначными результатами в 1990 г. субкомитет по ВА Международного общества по тромбозу и гемостазу рекомендовал основные принципы выявления ВА.

- I этап включает скрининговые исследования, основанные на удлинении фосфолипидзависимых коагуляционных тестов. С этой целью применяют такие тесты, как АЧТВ с минимальным содержанием фосфолипидов, который намного более чувствителен к присутствию ВА, нежели обычный АЧТВ; протромбиновое время с разведённым тканевым тромбопластином; время разведённого яда гадюки Рассела; каолиновое время. На основании удлинения скрининг-тестов судить о наличии ВА невозможно, поскольку оно может быть результатом циркуляции других антикоагулянтов, таких как специфические ингибиторы факторов свёртывания, ПДФ, парапротеины, а также дефицита факторов свёртывания крови или наличия в плазме гепарина или варфарина.
- II этап — коррекционная проба, подразумевает уточнение генеза удлинения скрининг-тестов. С этой целью исследуемая плазма смешивается с нормальной. Укорочение времени свёртывания свидетельствует о дефиците факторов свёртывания. Если же время не корригируется, а в ряде случаев даже удлиняется, это свидетельствует об ингибиторной природе удлинения скрининг-тестов.
- III этап — подтверждающая проба, цель которой заключается в выяснении природы ингибитора (специфический или неспецифический). Если при добавлении в исследуемую плазму избытка фосфолипидов время укорачивается — это свидетельство наличия ВА, если нет — в плазме присутствуют специфические ингибиторы факторов свёртывания крови.

Если первый скрининговый тест на ВА отрицателен, это ещё не свидетельствует об его отсутствии. Только при отрицательных результатах двух скрининговых тестов можно судить об отсутствии в плазме крови ВА.

При оценке результатов исследования на ВА по АЧТВ с минимальным содержанием фосфолипидов необходимо ориентироваться на следующие данные: если результат исследования на ВА составляет 1,2–1,5 усл. ед., то ВА содержится в малых количествах, и его активность небольшая; 1,5–2 усл. ед. — ВА обнаруживается в умеренном количестве, и вероятность развития тромбоза значительно возрастает; более 2,0 усл. ед. — ВА присутствует в большом количестве и вероятность возникновения тромбоза очень велика.

Определение ВА и антикардиолипидовых АТ показано всем пациентам с признаками гиперкоагуляции, даже если АЧТВ у них не удлинено.

При назначении исследования на ВА необходимо отменить больному приём гепарина за 2 дня, пероральные антикоагулянты — за 2 нед до забора крови, так как присутствие этих препаратов в крови может давать ложноположительные результаты.

Диагностика аутоиммунных заболеваний

Аутоиммунными принято считать заболевания, в основе которых лежит иммунная реакция на собственные Аг тканей и органов.

При диагностике аутоиммунных заболеваний надо стремиться к исследованию всего спектра аутоантител, характерного для данного заболевания, так как некоторые аутоантитела присутствуют в крови только в острой фазе процесса и исчезают при ремиссии. При интерпретации результатов исследований следует помнить, что не всегда существует корреляция между острой воспалительной реакцией и титрами аутоантител.

Наиболее хорошо изучены эндокринопатии аутоиммунного генеза. Выявление в крови больного аутоантител при различных эндокринопатиях существенным образом расширяет представления о патогенезе заболевания, позволяет ещё в доклинической стадии заболевания проводить целенаправленную иммунокорректирующую терапию.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

В патогенезе большинства заболеваний щитовидной железы (диффузный токсический зоб, токсический узловой зоб, первичный гипотиреоз и др.) решающую роль играют аутоиммунные процессы, поэтому диагностика их требует определения анти тиреоидных АТ. В настоящее время в диагностике используют определение:

- тиреоидмикросомальных аутоантител;
- АТ к тиреоглобулину;
- аутоантител к тиреоидпероксидазе.

ТИРЕОИДМИКРОСОМАЛЬНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

У здоровых людей тиреоидмикросомальные АТ не выявляют.

Определение АТ к микросомальной фракции щитовидной железы используют для диагностики аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза, при которых уровень АТ в крови повышается. АТ к микросомам щитовидной железы образуют иммунные комплексы на поверхности клеток, активируют комплемент и цитотоксические лимфоциты, что приводит к разрушению клеток и формированию воспалительного процесса в щитовидной железе.

Аутоантитела при тиреоидите являются органоспецифическими. Уровень их коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и может быть использован в качестве прогностического признака. Под воздействием эффективной терапии титр АТ снижается, но не восстанавливается до нормы из-за нарушения иммунорегуляции. При тиреоидите могут образовываться активирующие АТ, усиливающие функцию железы путём блокировки тиреотропных рецепторов. Их фиксация на рецепторах ТТГ вызывает аномальную клеточную активацию, что приводит к гипертиреозу.

Тиреоидмикросомальные аутоантитела появляются при тиреоидите Хашимото, гипотиреозе, базедовой болезни, раке щитовидной железы, тиреотоксикозе, после хирургических операций на щитовидной железе, приёма препаратов радиоактивного йода, пернициозной анемии, синдроме Шмидта, коллагенозах.

АУТОАНТИТЕЛА К ТИРЕОГЛОБУЛИНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации аутоантител к тиреоглобулину в сыворотке крови — 0–51 МЕ/мл.

Аутоантитела к тиреоглобулину в сыворотке — АТ к предшественнику гормонов щитовидной железы. Они связывают тиреоглобулин, нарушая синтез гормонов и вызывая тем самым гипотиреоз.

Определение АТ к тиреоглобулину проводят для оценки выраженности аутоиммунных реакций при заболеваниях щитовидной железы. Повышение их содержания выявляют в большинстве случаев тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса и идиопатической микседемы. В оценке результатов исследования важное значение имеет так называемая «пограничная» линия, которая составляет 70 МЕ/мл и используется для того, чтобы дифференцировать больных с эутиреодным состоянием и больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса. У больных тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса содержание АТ к тиреоглобулину более 70 МЕ/мл выявляют у 85 и 62% больных соответственно. Специфичность этой границы для данных заболеваний составляет 97% [Gerchard W., Keller H., 1986]. У 55–85% больных аутоиммунным тиреоидитом концентрация АТ к тиреоглобулину в крови повышается до 600 МЕ/мл и более. Отсутствие АТ к тиреоглобулину у больных аутоиммунным тиреоидитом обусловлено либо наличием в крови комплексов тиреоглобулин–АТ, которые не реагируют с тиреоглобулином, либо образованием АТ к другому Аг.

АТ к тиреоглобулину обнаруживают у больных раком щитовидной железы (в 45% случаев) при наличии регионарных метастазов, пернициозной анемией (в 50%), СКВ (в 20% случаев).

АУТОАНТИТЕЛА К ТИРЕОИДПЕРОКСИДАЗЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации аутоантител к тиреоидпероксидазе в сыворотке крови — 0–18 МЕ/мл.

Тиреоидпероксидаза — фермент, прочно связанный с гранулярной эндоплазматической сетью эпителиальных клеток фолликулов щитовидной железы. Она осуществляет окисление йодидов в фолликулах до активного йода и йодирование тирозина. В ходе дальнейшего окисления пероксидазой происходит сопряжение моно- и дийодтирозинов с образованием различных йодтиронинов, из которых в количественном отношении пре-

обладает тетраiodтиронин (T_4). В настоящее время установлено, что АТ к Аг микросомальной фракции и есть АТ к тиреопероксидазе.

Определение концентрации аутоантител к тиреопероксидазе используют как маркёр заболеваний щитовидной железы, вызванных аутоиммунными процессами. Концентрация АТ в крови всегда повышена при тиреоидите Хашимото, болезни Грейвса и идиопатической микседеме.

При тиреоидите Хашимото в результате разрушения аутоантителами тиреопероксидазы в фолликулах щитовидной железы нарушается обмен йода, что приводит к его низкому содержанию в тиреоглобулине. Функция щитовидной железы снижается в основном за счёт снижения секреции T_4 .

При оценке полученных результатов исследования необходимо учитывать так называемую «пограничную» линию, которая составляет 18 МЕ/мл и используется для того, чтобы дифференцировать больных с эутиреодным состоянием и больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса. У больных тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса содержание АТ к тиреопероксидазе более 18 МЕ/мл выявляют в 98 и 83% случаев соответственно. Специфичность этой границы для данных заболеваний составляет 98%. Обычно концентрация АТ к тиреопероксидазе в крови у больных тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса составляет 100 МЕ/мл и выше.

В связи с тем, что у больных аутоиммунным тиреоидитом может быть повышен уровень АТ к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, для повышения надёжности лабораторной диагностики целесообразно определять их в комплексе.

Повышение концентрации АТ к тиреопероксидазе в крови может быть выявлено при тиреоидите Риделя, болезни Аддисона.

Клинические показания к исследованию антитиреоидных АТ следующие.

- АТ к тиреоглобулину.
 - Абсолютные показания: мониторинг послеоперационного лечения рака щитовидной железы обязательно в сочетании с исследованием тиреоглобулина (для исключения ложноотрицательного результата); при концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови выше 2,5–3 мкг/л у пациентов, перенёсших экстирпацию щитовидной железы, необходимо исключать наличие метастазов и/или рецидива рака.
- АТ к тиреоидной пероксидазе.
 - Абсолютные показания: диагностика болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита при первичном гипотиреозе, прогноз риска гипотиреоза при изолированном повышении ТТГ, прогноз послеродового тиреоидита у женщин из группы высокого риска.
 - Относительные показания: дифференциальная диагностика аутоиммунного (лимфоцитарного) и подострого тиреоидита при транзиторном тиреотоксикозе, диагностика аутоиммунного тиреоидита при эутиреоидном диффузном или узловом зобе, прогноз гипотиреоза у лиц в группах высокого риска.

Повторное (в процессе лечения) исследование уровня антитиреоидных АТ у больных с установленным аутоиммунным тиреоидитом проводить нецелесообразно, так как они не имеют прогностического значения. Пациентам с вероятностным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы

при отсутствии АТ в крови при первичном обследовании показано повторное их определение в течение первого и второго года наблюдения.

Аутоиммунные заболевания поджелудочной железы

В настоящее время сахарный диабет типа 1 рассматривают как аутоиммунное заболевание с деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы, развивающееся под действием факторов окружающей среды при генетической предрасположенности. При сахарном диабете типа 1 в крови больного можно выявить различные виды АТ.

АУТОАНТИТЕЛА К АНТИГЕНАМ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Обнаружение аутоантител к Аг островковых клеток имеет наибольшее прогностическое значение в развитии сахарного диабета типа 1. Они появляются за 1–8 лет до клинической манифестации заболевания. Их выявление позволяет клиницисту ставить диагноз преддиабета, подбирать диету и проводить иммунокорригирующую терапию. Проведение такой терапии играет чрезвычайно важную роль, так как клинические симптомы инсулиновой недостаточности в виде гипергликемии и связанные с ней жалобы появляются при поражении 80–90% инсулинопродуцирующих β -клеток поджелудочной железы, и возможности проведения иммунокорригирующей терапии в этот период заболевания ограничены. Высокий уровень аутоантител к Аг островковых клеток в доклинический период и в дебюте заболевания постепенно снижается в течение нескольких лет, вплоть до полного исчезновения. Применение в лечении иммунодепрессантов также приводит к снижению содержания аутоантител к крови.

Определение концентрации аутоантител к Аг островковых клеток и инсулину в крови можно использовать для оценки степени риска возникновения сахарного диабета типа 1 на протяжении последующих 5 лет у родственников больного первой степени родства. В случае наличия аутоантител к Аг островковых клеток более 20 ед. риск возрастает почти в 8 раз и составляет 37%, при сочетании аутоантител к Аг островковых клеток и инсулину он достигает 50%.

АНТИТЕЛА К ИНСУЛИНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Для выявления аутоантител класса IgG к инсулину в сыворотке крови используют ИФА. Длительная инсулинотерапия обычно вызывает увеличение количества циркулирующих АТ к вводимому препарату инсулина у больных сахарным диабетом типа 1. АТ к инсулину в крови больных — причина инсулинорезистентности, степень которой зависит от их концентрации. У большинства больных высокий уровень АТ к гормону оказывает существенное влияние на фармакокинетику вводимого инсулина. Уровень выявляемых в крови АТ к инсулину является важным диагностическим параметром, позволяющим лечащему врачу проводить коррекцию инсулинотерапии и целенаправленное иммуносупрессивное лечение. Вместе с тем не всегда существует прямая зависимость между концентрацией АТ и степенью резистентности к инсулину. Чаще всего явления инсулинорезистентности возникают при введении недостаточно очищенных препаратов бычьего инсулина, содержащих проинсулин, глюкагон, соматостатин

и другие примеси. Для предотвращения развития инсулинорезистентности используют высокоочищенные инсулины (главным образом свиной), которые не вызывают образования АТ. АТ к инсулину могут обнаруживаться в крови больных, леченных не только инсулином, но и пероральными гипогликемическими препаратами из группы сульфонилмочевины.

Титр АТ к инсулину может быть повышен у 35–40% больных с впервые выявленным сахарным диабетом (то есть не леченных инсулином) и почти у 100% детей в течение 5 лет со времени проявления сахарного диабета типа 1. Это связано с гиперинсулинемией, имеющей место в начальной стадии заболевания, и реакцией иммунной системы. Поэтому определение АТ к инсулину может быть использовано для диагностики начальных стадий сахарного диабета, его дебюта, стёртых и атипичных форм (чувствительность — 40–95%, специфичность — 99%). Спустя 15 лет от начала заболевания АТ к инсулину выявляют только у 20% пациентов.

АНТИТЕЛА К ДЕКАРБОКСИЛАЗЕ ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В исследованиях последних лет был найден основной Аг, представляющий собой главную мишень для аутоантител, связанных с развитием сахарного диабета типа 1. Этим Аг оказалась декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) — мембранный фермент β -клеток поджелудочной железы. АТ к GAD — очень информативный маркёр для диагностики предиабета, а также выявления лиц с высоким риском развития заболевания (чувствительность 70%, специфичность 99%). Повышенная концентрация АТ к GAD в крови можно выявить за 7–14 лет до клинического проявления болезни. Со временем концентрация АТ к GAD снижается и их обнаруживают только у 20% больных. АТ к GAD выявляют у 60–80% пациентов с сахарным диабетом тип 1, их обнаружение у больных сахарным диабетом тип 2 свидетельствует о вовлечении аутоиммунных механизмов в патогенез заболевания и служит показанием для проведения иммунокорригирующей терапии.

Аутоиммунные заболевания надпочечников

В случае идиопатической формы болезни Аддисона очень важно обнаружение надпочечниковых аутоантител. Выявление аутоантител даже при нормальной концентрации кортизола, альдостерона и повышенной концентрации АКТГ в крови свидетельствует о скрытой надпочечниковой недостаточности. Своевременное обнаружение надпочечниковых аутоантител способствует ранней диагностике нарушений функции коры надпочечников. При аутоиммунном генезе болезнь Аддисона часто сочетается с симптомами других заболеваний аутоиммунного генеза, таких как аутоиммунный гипотиреоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипофункция яичников, заболевания ЖКТ. Возможны случаи развития надпочечниковой недостаточности при наличии АТ к рецепторам АКТГ.

АНТИТЕЛА К НАДПОЧЕЧНИКАМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к надпочечникам направлены против микросомальных структур клеток коры надпочечников. Они принадлежат к IgG, обладают органоспецифичностью и чаще появляются у женщин. Определение АТ в сыворотке

крови используют для установления патогенетических механизмов развития первичной атрофии надпочечников. АТ выявляются у 38–60% больных идиопатической болезнью Аддисона [Rose N.R. et al., 1997]. С течением времени концентрация АТ при болезни Аддисона может изменяться, и они могут исчезать. АТ к адреналовым Аг удаётся выявить у 7–18% пациентов с туберкулёзной этиологией болезни Аддисона и 1% пожилых больных.

Аутоиммунные заболевания репродуктивной системы

Физиологическое истощение фолликулов яичников происходит у женщин в возрасте 40–55 лет. Если функция яичников прекращается до 40 лет, то это свидетельствует о заболевании, известном как преждевременная недостаточность яичников. Данное заболевание возникает у 4–10% женщин. По своему происхождению преждевременная недостаточность яичников бывает врождённой и приобретённой. Этиологические факторы приобретённой недостаточности включают аутоиммунные нарушения, химиотерапию, облучение, хирургические операции и травмы, инфекции [Потёмкин В.В., 1999]. Клинические и лабораторные признаки преждевременной недостаточности яичников — аменорея, повышенная концентрация в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пониженная — эстрадиола. Следствием преждевременной недостаточности яичников является бесплодие. В ряде случаев этиологическим фактором может быть аутоиммунный процесс, связанный с образованием АТ к половым клеткам яичников.

Под бесплодием у мужчин следует понимать неспособность к оплодотворению, независимо от возможности совершения полового акта. Заболевания у мужчин примерно в 40% случаев становятся причиной бесплодных браков, количество последних в различных странах составляет 10–15%. В некоторых случаях развитие бесплодия обусловлено наличием в сыворотке крови или в семенной плазме специфических АТ.

ОВАРИАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме в сыворотке крови овариальные АТ отсутствуют.

Овариальные АТ (к Аг клеток яичников) впервые были обнаружены у женщин при преждевременной менопаузе, бесплодии и при оплодотворении *in vitro*. Эта группа АТ может включать в себя АТ к клеткам Лейдига, гранулёзным клеткам яичников и плацентарным синцитиотрофобlastам. Для определения АТ к половым клеткам используют метод непрямой иммунофлюоресценции и ИФА (позволяет определять суммарные АТ и АТ различных классов — IgM, IgG, IgA). Эти АТ можно обнаружить в крови женщин за много лет до развития клинических проявлений преждевременной недостаточности яичников.

Помимо овариальных АТ метод ИФА позволяет выявлять АТ к прозрачной оболочке ооцита (*zona pellucida*) — суммарные и относящиеся к различным классам Ig (IgM, IgG, IgA), которые имеют такое же диагностическое значение, как и овариальные АТ.

АНТИСПЕРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме в сыворотке крови антиспермальные АТ отсутствуют.

У мужчин антиспермальные АТ образуются в результате аутоиммунной реакции на сперматогенный эпителий. Этиологические факторы, способ-

ствующие развитию такой реакции, включают травму яичка, бактериальные и вирусные инфекции, хирургические операции на яичке (например, после вазэктомии антиспермальные АТ выявляют у всех мужчин), в ряде случаев причину установить невозможно. Для определения антиспермальных АТ в настоящее время применяют метод ИФА, который отличается большей чувствительностью и специфичностью, а также позволяет определять АТ разных классов (IgA, IgM и IgG). Исследование антиспермальных АТ различных классов позволяет количественно оценить остроту и выраженность аутоиммунного процесса, кроме того, у мужчин концентрация АТ в сыворотке крови коррелирует с прогнозом в отношении восстановления способности к оплодотворению.

У женщин в норме АТ против Аг сперматозоидов не вырабатываются, однако различные этиологические факторы (например, инфекции, аутоиммунные заболевания) могут приводить к потере иммунологической толерантности. В настоящее время всё большее распространение получает точка зрения, согласно которой распознавание Аг сперматозоидов иммунной системой женщины имеет важное значение для нормального оплодотворения и развития плода на ранних стадиях беременности. В норме при отсутствии АТ в крови под действием Аг сперматозоидов иммуокомпетентные клетки беременной продуцируют цитокины, которые способствуют формированию трофобласта, росту и формированию плаценты, имплантации. Если в крови женщины присутствуют антиспермальные АТ, эти процессы нарушаются, что приводит к прерыванию беременности, гестозу, задержке развития плода, фетоплацентарной недостаточности. У женщин выявить чёткую корреляцию между концентрацией АТ в сыворотке крови и прогнозом в отношении фертильности обычно не удаётся.

Антиспермальные АТ к поверхностным Аг сперматозоидов обнаруживают не только в сыворотке крови, но и в шеечной слизи, где они могут повреждать или агглютинировать сперматозоиды, что препятствует слиянию сперматозоида с яйцеклеткой и зачатию.

Исследование на антиспермальные АТ рекомендуют проводить у всех пар с необъяснимым бесплодием.

Аутоиммунные заболевания печени

Аутоиммунные механизмы играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний печени: хронического активного гепатита, хронического аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита. Важным признаком нарушенного состояния иммунитета при хронических активных заболеваниях печени служит появление в крови аутоантител, реагирующих с различными антигенными компонентами клеток и тканей.

Аутоиммунный хронический гепатит (вариант хронического активного гепатита) представляет собой гетерогенную группу прогрессирующих воспалительных заболеваний печени. Синдром аутоиммунного хронического гепатита характеризуется клиническими симптомами воспаления печени, продолжающимися более 6 мес, и гистологическими изменениями (некрозы и инфильтраты портальных полей). Для аутоиммунного хронического гепатита характерны следующие особенности.

- Заболевание наблюдают преимущественно у молодых женщин (85% всех случаев).

- Изменения в результатах традиционных лабораторных показателей проявляются в виде ускоренного СОЭ, умеренно выраженных лейкопении и тромбоцитопении, анемии смешанного генеза — гемолитической (положительная прямая проба Кумбса) и перераспределительной;
- Изменения в результатах печёночных проб, свойственные гепатиту (билирубин повышен в 2–10 раз, активность трансаминаз в 5–10 раз и более, коэффициент де Ритиса меньше 1, активность щелочной фосфатазы повышена незначительно или умеренно, повышение концентрации АФП, коррелирующее с биохимической активностью заболевания)/
- Гипергаммаглобулинемия с превышением нормы в 2 раза и более (обычно поликлональная с преимущественным повышением IgG).
- Отрицательные результаты исследования на серологические маркёры вирусных гепатитов.
- Отрицательный или низкий титр АТ к митохондриям.

К аутоиммунным заболеваниям печени относится и первичный билиарный цирроз, проявляющийся в виде малосимптомного хронического деструктивного негнойного холангита, который завершается формированием цирроза. Если прежде первичный билиарный цирроз рассматривали как редкое заболевание, то в настоящее время его распространённость стала весьма значительной. Учащение диагностики первичного билиарного цирроза объясняется внедрением в клиническую практику современных лабораторных методов исследований. Наиболее характерно для первичного билиарного цирроза повышение активности щелочной фосфатазы, обычно более чем в 3 раза (у части пациентов может быть в пределах нормы или незначительно повышена) и ГГТП. Активность щелочной фосфатазы не имеет прогностического значения, но её снижение отражает положительный ответ на лечение. Активность АСТ и АЛТ умеренно повышены (активность трансаминаз, в 5–6 раз превышающая норму, не характерна для первичного билиарного цирроза).

Первичный склерозирующий холангит — хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и внепечёночных жёлчных протоков, приводящее к развитию билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печёночной недостаточности. Для первичного склерозирующего холангита характерен стабильный синдром холестаза (обычно не менее чем двукратное повышение уровня щелочной фосфатазы), уровень трансаминаз в крови повышен у 90% больных (не более чем в 5 раз). Концепция первичного склерозирующего холангита, как аутоиммунного заболевания с генетической предрасположенностью, основывается на выявлении семейных случаев, сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями (наиболее часто с неспецифическим язвенным колитом), нарушениях в клеточном и гуморальном иммунитете, выявлении аутоантител (антинуклеарных, к гладкой мускулатуре, цитоплазме нейтрофилов).

Аутоиммунный холангит — хроническое холестатическое заболевание печени, обусловленное иммуносупрессией. Гистологическая картина ткани печени при данном заболевании практически аналогична первичному билиарному циррозу печени, а спектр АТ включает повышенные титры антинуклеарных и антимитохондриальных АТ. Аутоиммунный холангит,

по-видимому, не является вариантом первичного склерозирующего холангита [Henry J.B., 1996].

Наличие антинуклеарных АТ у больных с хроническим аутоиммунным гепатитом — один из основных показателей, позволяющих отличить это заболевание от затянувшегося вирусного гепатита. Эти АТ выявляют в 50–70% случаев активного хронического (аутоиммунного) гепатита и в 40–45% случаев первичного билиарного цирроза. Вместе с тем в низких титрах антиядерные АТ могут встречаться у практически здоровых людей, и их титр увеличивается с возрастом. Они могут появляться после приёма некоторых ЛС, таких как прокаинамид, метилдофа, отдельные противотуберкулёзные и психотропные препараты. Очень часто титр антиядерных АТ увеличивается у здоровых женщин при беременности.

Для подтверждения аутоиммунного характера повреждений печени и проведения дифференциальной диагностики различных форм аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза разработаны диагностические тесты, позволяющие определять антимитохондриальные АТ (АМА), АТ к гладкой мускулатуре, АТ к печёчно-специфическому липопротейну и Аг мембраны печени, АТ к микросомальному Аг печени и почек, АТ к нейтрофилам и др.

АНТИМИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АМА методом непрямой иммунофлюоресценции в сыворотке в норме не определяются; при использовании метода ИФА нормальные значения — менее 20 МЕ/мл; 20–25 МЕ/мл — пограничные значения.

АМА вырабатываются к Аг внутренней мембраны митохондрий. Аг по структуре представляет собой липопротейн, участвующий в транспортных функциях мембраны. Повышенный титр суммарных АМА (1:160 и выше) характерен для первичного билиарного цирроза (более чем у 90% больных). Очень небольшая часть больных первичным билиарным циррозом оказывается АМА-отрицательной. При вторичном билиарном циррозе АМА выявляют в низких титрах, либо они отсутствуют. Низкие титры АМА могут также наблюдаться при хроническом активном гепатите, хроническом аутоиммунном гепатите (до 20% случаев), алкогольном или вирусном гепатите.

В настоящее время выделяют 4 подтипа АМА. Для первичного билиарного цирроза специфичными считают АТ к Аг митохондрий М-2 (представляет собой комплекс ферментов на внутренней мембране митохондрий). Наличие АТ против М-2 Аг можно выявить тест-системами ИФА. Диагностическая чувствительность тест-систем в отношении выявления первичного билиарного цирроза составляет 98%, специфичность — 96% [Майер К.П., 1999]. Повышенным считается содержание АМА М-2 более 25 МЕ/мл [Patrick S.C. et al., 1997].

Наряду с АТ анти-М2 при первичном билиарном циррозе выявляют, в большинстве случаев одновременно, АТ анти-М9, анти-М4 и анти-М8, которые реагируют с различными эпитопами мембраны митохондрий. Существует связь между профилем АМА и прогнозом первичного билиарного цирроза. Изолированное обнаружение в сыворотке крови анти-М9 и/или анти-М2 коррелирует с хорошим прогнозом первичного билиарного цирроза. Прогрессирующее течение заболевания отмечают у больных

с анти-М2, анти-М4 и/или анти-М8, в сочетании с повышенной концентрацией билирубина в сыворотке крови.

АНТИТЕЛА К ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к гладкой мускулатуре в сыворотке крови отсутствуют.

АТ к гладкой мускулатуре (АГМ) представляют собой АТ к белку актину или неактиновым компонентам (тубулину, виментину, десмелину и скелетину) и появляются в ответ на повреждение гепатоцитов. АГМ обнаруживают методом непрямой иммунофлюоресценции.

АГМ выявляют в 60–80% случаев аутоиммунного (липоидного) гепатита (в титре 1:80 и выше), в 50% случаев первичного билиарного цирроза и не обнаруживают при СКВ и поражениях внепечёночных жёлчных путей [Комаров Ф.И. и др., 1995]. АГМ присутствуют у 70% больных с хроническим активным гепатитом и относятся к классу IgG.

АГМ обнаруживают при остром вирусном гепатите, при выздоровлении от последнего они исчезают. В ряде случаев АГМ могут быть обнаружены в низких титрах при инфекционном мононуклеозе, ЦМВ-инфекции, микоплазменной пневмонии, лимфопролиферативных заболеваниях, наркомании, у женщин, страдающих бесплодием, злокачественных новообразованиях и иногда у здоровых людей. У этих групп больных АГМ относятся к классу IgM.

АНТИТЕЛА К ПЕЧЁНОЧНО-СПЕЦИФИЧЕСКОМУ ЛИПОПРОТЕИНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к печёочно-специфическому липопротеину в сыворотке крови отсутствуют.

АТ к печёочно-специфическому липопротеину определяют методом непрямой иммунофлюоресценции. Печёочно-специфический липопротеин (LSP) представляет собой гетерогенный материал из мембран гепатоцитов, содержащий 7–8 антигенных детерминант, некоторые из них печёочно-специфичны, другие неспецифичны. Именно АТ к печёочно-специфическому липопротеину вызывают аутоиммунную реакцию с развитием антителозависимого цитолиза гепатоцитов и провоцируют рецидив при отмене ГК у больных хроническим аутоиммунным гепатитом. Наличие АТ к печёочно-специфическому липопротеину в сыворотке крови — отличительный признак аутоиммунного гепатита. Тем не менее установлено, что они появляются и при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии (в 48–97% случаев).

АНТИТЕЛА К МИКРОСОМАЛЬНОМУ АНТИГЕНУ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме концентрация АТ к микросомальному Аг печени и почек в сыворотке крови составляет менее 20 МЕ/мл; 20–25 МЕ/мл — пограничные значения.

АТ к микросомальному Аг печени и почек (LKM) представляют собой гетерогенную группу аутоантител, которая на основании их Аг-мишеней делится на три подтипа. Компонент цитохрома P-450IID6 с молекулярной массой 50 000 был идентифицирован как главный Аг LKM I типа (LKM-1), LKM-2 направлены к цитохрому P-450IIC9 и были выявлены у пациентов,

принимавших тикринафен (диуретик, в настоящее время не применяется), ЛКМ-3 выявлены в сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом D (обнаруживают в 5–13% случаев), но Ag для них до сих пор не идентифицирован [Henry J.B., 1996]. Они могут присутствовать у пациентов с аутоиммунным гепатитом II типа (у 10% больных) [Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., 2001].

В основе определения АТ к микросомам печени и почек (ЛКМ-1) лежит метод ИФА. Это исследование является дополнением к уже существующим методам диагностики аутоиммунного гепатита.

Выделяют 4 типа аутоиммунного гепатита. Однако такое разделение хронического аутоиммунного гепатита не имеет большого клинического значения с точки зрения лечебной тактики, поскольку у основной части больных независимо от типа заболевания, эффективная иммуносупрессивная терапия.

Диагноз хронического аутоиммунного гепатита считают точно установленным, если:

- в сыворотке крови повышены титры антинуклеарных АТ, АТ к гладкой мускулатуре, АТ к микросомальному Ag печени и почек (более 1:80);
- концентрация IgG в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы в 1,5 раза.
- в анамнезе отсутствуют указания на приём гепатоксичных препаратов и злоупотребление алкоголем;
- отсутствуют маркёры вирусных гепатитов.

АНТИТЕЛА К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови отсутствуют.

АТ к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) — комплекс АТ, специфичных к различным гранулоцитарным, моноцитарным и, возможно, эндотелиальным цитоплазматическим Ag.

При определении АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием нейтрофилов здоровых доноров можно выявить два различных типа флюоресценции — классический диффузный (к-АНЦА) и перинуклеарный (п-АНЦА). Эти типы флюоресценции обусловлены различной антигенной направленностью АНЦА. АТ при классической диффузной флюоресценции в большинстве случаев направлены против протеинкиназы-3 и усиливающего бактерицидное действие белка нейтрофилов. При гранулематозе Вегенера к-АНЦА в сыворотке крови обнаруживают у 88–95% больных. Это высокоспецифичный признак гранулематоза Вегенера. Диагностическая чувствительность метода составляет 90%, специфичность — более 95% [Лолор-младший Г. и др., 2000]. Титр к-АНЦА повышается за несколько недель или месяцев до обострения заболевания и снижается при достижении ремиссии. Обнаружение к-АНЦА в крови — прямое показание для проведения иммуносупрессивной терапии.

п-АНЦА направлены против широкого спектра цитоплазматических Ag: миелопероксидазе, эластазе, лактоферрину, катепсину G и другим полипептидам. Наиболее часто п-АНЦА выявляют при первичном склерозирующем холангите (у 60–85% больных), неспецифическом язвенном колите (у 60–75%), хроническом аутоиммунном активном гепатите (у 60–70%),

первичном билиарном циррозе (у 30–40%), болезни Крона (у 10–20% больных) [Kallenberg C., Mulder L., 1992].

У больных первичным склерозирующим холангитом присутствие п-АНЦА не коррелирует с клинической активностью поражения печени.

Системные васкулиты

Васкулиты — группа заболеваний, в основе патогенеза которых лежит воспаление сосудистой стенки. Эти воспаления различаются по морфологической картине, общим для них является инфильтрация стенки сосудов клетками крови в виде скоплений или гранулём. Тканевые изменения проявляются набуханием, пролиферацией эндотелия, тромбозами, геморрагиями, некрозами. В связи с этим заболевания этой группы называют некротизирующими васкулитами.

Клинические проявления системных васкулитов трудно идентифицировать и верифицировать в виде чётко очерченных синдромов, поскольку нередко наблюдают переходные формы или они развиваются в рамках других заболеваний (васкулиты при опухолях, патологии кишечника и печени, после трансплантации и др.).

С точки зрения роли иммунопатологических механизмов, системные васкулиты делят на три основные группы [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997].

- Васкулиты, ассоциирующиеся с иммунными комплексами.
 - Геморрагический васкулит (пурпура Шёнляйна-Геноха);
 - Криоглобулинемический васкулит.
 - Васкулит при СКВ и ревматоидном артрите.
 - Сывороточная болезнь.
 - Инфекционные васкулиты.
 - Паранеопластический васкулит.
 - Болезнь Бехчета.
- Васкулиты, ассоциирующиеся с органоспецифическими АТ.
 - Синдром Гудпасчера (АТ к базальной мембране клубочков почки).
 - Болезнь Kawasaki (АТ к эндотелию).
- Васкулиты, ассоциированные с АТ к цитоплазме нейтрофилов:
 - Гранулематоз Вегенера.
 - Микроскопический полиартериит (полиангиит).
 - Синдром Черджа-Стросс.
 - Классический узелковый полиартериит (редко).
 - Некоторые лекарственные васкулиты.

Роль и значение иммунных комплексов в развитии системных васкулитов при СКВ и ревматоидном артрите изложены выше (см. разделы «Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке», «Ревматоидный фактор в сыворотке»).

Васкулиты второй группы тесно ассоциируются с определёнными типами АТ. АТ к базальной мембране клубочков почки имеют высокую (более 90%) диагностическую чувствительность и специфичность для синдрома Гудпасчера (см. ниже «Диагностика аутоиммунных заболеваний почек»). В последние годы получены подтверждения связи болезни Kawasaki с АТ к эндотелию.

АТ к цитоплазме нейтрофилов играют важную роль в развитии васкулитов, входящих в третью группу (см. также раздел «Аутоиммунные заболевания печени»). Они представляют собой комплекс АТ к различным гранулоцитарным, моноцитарным и, возможно, эндотелиальным цитоплазматическим Аг. По картине флюоресценции при определении АТ к цитоплазме нейтрофилов они делятся на два типа: 1) АТ при классической диффузной флюоресценции, направленные против протеинкиназы-3 (на их долю приходится 85–90% всех АТ этой группы) и белка, усиливающего бактерицидное действие нейтрофилов; 2) АТ при перинуклеарной флюоресценции направлены против миелопероксидазы (анти-МП, на их долю приходится 90% всех АТ этой группы), эластазы, лактоферрина, катепсина G и других полипептидов. Если для диагностики аутоиммунных заболеваний печени (особенно первичного склерозирующего холангита) было достаточно определить суммарные АТ второго типа (п-АНЦА, см. раздел «Антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке»), то для диагностики системных васкулитов и других ревматических заболеваний исследуют весь спектр АТ к цитоплазме нейтрофилов. Для их выявления может быть использован как метод непрямой иммунофлюоресценции, так и ИФА. Вначале рекомендуется провести скрининговый тест на выявление суммарных АНЦА в сыворотке пациента, а затем, при получении положительного результата, использовать тест-систему для конкретного отдельного Аг.

АНТИТЕЛА К ПРОТЕИНКИНАЗЕ-3 НЕЙТРОФИЛОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к протеинкиназе-3 нейтрофилов в сыворотке крови отсутствуют.

Протеинкиназа-3 представляет собой нейтральную сериновую протеазу, локализованную в азурофильных гранулах нейтрофилов. АТ к протеинкиназе-3 наиболее характерны для гранулематоза Вегенера, при котором их выявляют у 30–99% больных. АТ к ПРК-3 обнаруживают у 30–40% больных с ограниченной или генерализованной формами гранулематоза Вегенера в период ремиссии, у 70–80% больных в период активности и у 80–99% больных с активными генерализованными формами заболевания. Диагностическая чувствительность АТ к протеинкиназе-3 в отношении гранулематоза Вегенера колеблется от 30 до 99%, специфичность достигает 98% [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997].

АНТИТЕЛА К БЕЛКУ, УСИЛИВАЮЩЕМУ БАКТЕРИЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕЙТРОФИЛОВ, В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к белку, усиливающему бактерицидное действие нейтрофилов, в сыворотке крови отсутствуют (при использовании метода непрямой иммунофлюоресценции). Для метода ИФА точка разделения для АТ класса IgG — 15 ЕД/мл.

Белок, усиливающий бактерицидное действие нейтрофилов, — это мембранный протеин нейтрофилов и моноцитов. Его основная функция состоит в связывании эндоксинов бактерий. АТ к данному протеину наиболее часто обнаруживают при болезни Крона и язвенном колите. В некоторых случаях АТ к белку, усиливающему бактерицидное действие нейтрофилов, могут быть выявлены при хронических инфекционных заболеваниях различной этиологии.

АНТИТЕЛА К МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЕ НЕЙТРОФИЛОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к миелопероксидазе нейтрофилов в сыворотке крови отсутствуют.

Миелопероксидаза — белок с молекулярной массой 59 000, который является одним из основных факторов, обеспечивающих бактерицидную защиту человека. АТ к миелопероксидазе нейтрофилов могут появляться при васкулитах (микроскопическом полиангиите — в 60–65% случаев, Черджа–Стресс — в 17–20%), ревматоидном артрите, СКВ, синдроме Гудпасчера. В табл. 7–36 представлена частота обнаружения различных видов АТ при васкулитах.

Таблица 7–36. Частота обнаружения различных видов АТ при васкулитах [Johnson R.J., Feehally J., 2000]

Вид АТ	Частота обнаружения АТ, %		
	Гранулематоз Вегенера	Микроскопический полиангиит	Синдром Черджа–Стресс
АНЦА	85–95	75–95	65–75
АТ к протеинки-назе-3	75–80	25–35	10–15
Анти-МП	10–15	50–60	55–60

АНТИТЕЛА К ЭНДОТЕЛИУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к эндотелию в сыворотке крови отсутствуют.

АТ к эндотелию сосудов довольно часто обнаруживают при васкулитах, особенно при болезни Кавасаки. Предполагают, что АТ к эндотелию могут повреждать клетки эндотелия посредством комплементзависимого цитолиза или антителозависимой клеточной цитотоксичности. При болезни Кавасаки АТ к эндотелию вырабатываются на Аг Кавасаки (возможно вирус), локализованный на мембране эндотелия.

АТ к эндотелию выявляют у 15–85% больных СКВ, 10–87% ревматоидным артритом, у 30% больных системной склеродермией и реже при её варианте — CREST-синдроме [Пьер Юну и др., 1995]. При первичном синдроме Шёгрена обнаружение АТ к эндотелию ассоциируется с периферической невропатией, а при полимиозите/дерматомиозите — с интерстициальным поражением лёгких. При СКВ и у больных с АФС обнаружение АТ к эндотелию коррелирует с гиперпродукцией АТ к кардиолипину, поражением почек, тромботическими нарушениями и поражением клапанов сердца.

Аутоиммунные заболевания почек

Гломерулонефрит представляет собой наиболее частую форму первичных заболеваний почек с преимущественным поражением почечных клубочков. В настоящее время общепризнанна концепция иммуновоспалительного генеза этого заболевания.

Гломерулонефрит — результат воспалительной реакции на Аг, приводящей к повреждению ткани. Хотя конкретные Аг, ответственные за развитие гломерулонефрита, часто неизвестны, их можно классифицировать по первичному происхождению, то есть по тому, служит ли их источником сама

почка (почечные Аг) или же источник находится вне почки (непочечные Аг). Чтобы запустить развитие гломерулонефрита, непочечные Аг (с АТ или без них) должны в конечном итоге оказаться внутри почки: в мезангии клубочка, в самой базальной мембране или на субэндотелиальной стороне базальной мембраны. Дальнейший характер гистологического повреждения при гломерулонефрите зависит от локализации Аг и типа иммунной реакции, которую вызывает его отложение.

Возможны два иммунопатологических варианта развития гломерулонефрита. Один из них возникает в результате взаимодействия аутоантител с аутоантигенами — белковыми компонентами почечной ткани, главным образом базальной мембраны стенки клубочковых капилляров. Эти комплексы формируются и располагаются непосредственно на базальной мембране клубочков, вызывая её повреждение (антительный, обусловленный аутоантителами к базальной мембране клубочков гломерулонефрит). При втором варианте образование иммунных комплексов происходит в крови вследствие связывания АТ с внепочечными и внеклубочковыми Аг. Вначале эти иммунные комплексы циркулируют в крови, затем осаждаются на базальных мембранах клубочковых капилляров и вызывают их повреждение (иммунокомплексный гломерулонефрит, см. раздел «Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови»).

Установлено, что до 75–80% гломерулонефритов вызывают иммунные комплексы, менее 10% связано с АТ к базальной мембране клубочков.

Те же иммунологические реакции, которые индуцируют гломерулонефрит, могут вызывать повреждение канальцевых клеток, сосудов. Результатом такого воздействия является мононуклеарная или нейтрофильная инфильтрация интерстиция почек и развитие воспалительного процесса, что объединяется понятием тубулоинтерстициальный нефрит. Последний может быть вызван аутоантителами к тубулярной базальной мембране, иммунными комплексами Аг–АТ, клеточно-опосредованными иммунными реакциями. В ряде случаев тубулоинтерстициальный нефрит сопровождается гломерулонефритом, в других случаях изменения в клубочках отсутствуют и тубулоинтерстициальный нефрит существует как самостоятельное заболевание.

АНТИТЕЛА К БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ КЛУБОЧКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к базальной мембране клубочков в сыворотке крови отсутствуют.

Наличие АТ к базальной мембране клубочков (анти-БМК) наиболее характерно для больных быстро прогрессирующим гломерулонефритом (анти-БМК гломерулонефрит). Всех больных с анти-БМК гломерулонефритом можно разделить на две группы: только с почечной патологией и болезнью Гудпасчера (50%), у которых последняя сочетается с лёгочной.

Аг для образования анти-БМК служит С-концевой участок α_3 -цепи коллагена IV типа, который является компонентом гломерулярной базальной мембраны (Аг Гудпасчера). В настоящее время существует множество методов определения анти-БМК — непрямая иммунофлюоресценция, ИФА (наиболее доступен), РИА.

Анти-БМК обнаруживают у 90–95% пациентов с синдромом Гудпасчера. У большинства больных с активным анти-БМК гломерулонефритом

содержание анти-БМК выше 100 Ед. При эффективном лечении уровень анти-БМК снижается и они могут исчезнуть через 3–6 мес. У ряда пациентов с быстро прогрессирующим гломерулонефритом в крови присутствуют анти-БМК и антинуклеарные АТ (до 40% больных). Обычно такое сочетание свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе [Henry J.V., 1996]. Приблизительно у 70% больных анти-БМК гломерулонефритом присутствуют АТ к базальной мембране почечных канальцев, которые вызывают параллельное развитие тубулоинтерстициального нефрита.

Синдром Гудпасчера — редкое заболевание, характеризующееся одновременным быстропрогрессирующим поражением почек и лёгких (лёгочно-почечный синдром) и связанное с образованием анти-БМК, обязательно дающих перекрёстную реакцию с Аг базальной мембраны лёгочных альвеол (содержат эпитоп коллагена IV типа). Чаще болеют мужчины в возрасте 10–50 лет. Анти-БМК выявляют более чем у 90% больных синдромом Гудпасчера. Титр анти-БМК коррелирует с активностью процесса, поэтому используется для мониторинга эффективности лечения.

Анти-БМК в сыворотке крови иногда обнаруживают у пациентов с другими формами гломерулонефрита.

Определение АТ к базальной мембране клубочков, цитоплазме нейтрофилов, а также антинуклеарных АТ и ЦИК показано всем больным с первичным быстропрогрессирующим гломерулонефритом.

АНТИТЕЛА К ТУБУЛЯРНОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к тубулярной базальной мембране в сыворотке крови отсутствуют.

Тубулоинтерстициальный нефрит представляет собой воспалительное заболевание почек неинфекционной природы с локализацией патологического процесса в интерстициальной (межуточной) ткани и поражением канальцевого аппарата нефронов.

АТ к тубулярной базальной мембране выявляют приблизительно у 50% больных тубулоинтерстициальным нефритом.

Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта

Глютеновая энтеропатия (нетропическая спру, целиакия взрослых, глютеновая болезнь, идиопатическая стеаторея) — заболевание, в основе которого лежит дефицит специфических ферментов группы пептидаз в кишечной стенке, вследствие чего нарушается расщепление пептина злаков — глютена. В настоящее время выделяют два аспекта патогенеза глютеновой энтеропатии — генетический и иммунный. Генетически наследуемый дефицит пептидаз вызывает неполный гидролиз глютеина. Фактором повреждения слизистой оболочки тонкой кишки считают патологическую иммунную реакцию кишки на глютеин, точнее на одно из его составных частей — глиадин. Пшеничная мука содержит от 7 до 15% белка, 90% которого составляет глютеин. В состав глютеина входят 4 компонента: альбумин, глобулин, проламин и глиадин. Глиадин можно разделить на 40 различных фракций, которые по электрофоретической подвижности объединены

в 4 главных семейства: α -, β -, γ - и ω -глиадины. Наиболее токсичен α -глиадин. Глютеновая энтеропатия может возникнуть в любом возрасте. У взрослых она обычно проявляется хронической или рецидивирующей железодефицитной анемией, у детей — задержкой роста и развития. Для диагностики глютеновой энтеропатии и оценки эффективности лечения заболевания исследуют уровень АТ к α -глиадину и тканевой транслугтаминазе.

Аутоиммунные механизмы играют важную роль и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, которые имеют две основные формы: язвенный колит и болезнь Крона. Этиология заболеваний до сих пор достоверно не установлена. Для проведения успешной терапии и определения прогноза важное практическое значение имеет проведение дифференциальной диагностики между болезнью Крона и язвенным колитом.

Хорошо известно, что п-АНЦА в крови выявляют значительно чаще у больных язвенным колитом (в 50–90% случаев), чем у пациентов с болезнью Крона (в 5–20% случаев). Для дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита разработаны тест-системы на основе ИФА для определения АТ к *Saccharomyces cerevisiae*, которые обладают высокой специфичностью в отношении болезни Крона.

АНТИТЕЛА К ГЛИАДИНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Точкой разделения считают содержание АТ к глиадину в сыворотке крови выше 15 МЕ/мл для IgA, и выше 35 МЕ/мл для IgG.

У больных с нелеченой глютеновой энтеропатией в сыворотке крови значительно повышается концентрация АТ класса IgA и IgG к α -глиадину (в период обострения заболевания — в 8–10 раз и выше). Чувствительность определения АТ IgA для диагностики энтеропатии составляет 87–100%, специфичность — 62–94,5%. Определение АТ IgG обладает большей чувствительностью, но меньшей специфичностью. Выявление АТ к глиадину в крови считают дополнительным показанием к проведению биопсии слизистой оболочки тонкой кишки с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Эффективное лечение сопровождается снижением концентрации АТ IgA до нормальных показателей у большинства больных в течение 3–4 нед, уменьшение содержания АТ IgG в эти сроки менее выражено (остаётся повышенным у 50% пациентов).

Повышенное содержание АТ к глиадину в сыворотке крови может быть выявлено у 25% пациентов с герпетиформным дерматитом и аутоиммунными заболеваниями.

АНТИТЕЛА К ТКАНЕВОЙ ТРАНСГЛУТАМИНАЗЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Точкой разделения считают содержание АТ к тканевой транслугтаминазе в сыворотке крови выше 10 МЕ/мл для класса IgA, и выше 10 МЕ/мл для IgG.

Тканевая транслугтаминаза принадлежит к семейству кальций-зависимых ацилтрансфераз, катализирующих образование перекрёстных связей между белками. В настоящее время установлено, что тканевая транслугтаминаза — основной, если не единственный эндомизимальный Аг у больных целиакией. Определение АТ к тканевой транслугтаминазе в сыворотке крови — высокоспецифичный метод диагностики глютеновой энтеропатии. Для выявления АТ используют метод непрямой иммунофлюоресценции и ИФА. АТ к тканевой транслугтаминазе удаётся обнаружить более чем

у 95% больных с целиакией и их концентрация в сыворотке крови коррелирует с наличием или отсутствием глютена в пище. АТ класса IgA обладают 95–100% чувствительностью и 90–97% специфичностью.

АНТИТЕЛА К *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Точкой разделения считают содержание АТ к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке крови выше 10 МЕ/мл для IgA, выше 10 МЕ/мл для IgG.

Saccharomyces cerevisiae — одноклеточные грибы, широко известные как «пекарские дрожжи». АТ к *Saccharomyces cerevisiae* класса IgG и IgA направлены против олигоманнанового эпитопа маннана (фосфопептидоманнана) клеточной мембраны дрожжей. АТ класса IgG и IgA к *Saccharomyces cerevisiae* тесно связаны с болезнью Крона и обладают специфичностью 95–100%. АТ класса IgG к *Saccharomyces cerevisiae* выявляют только у 5% больных язвенным колитом, а АТ IgA — у 7%. Диагностическая чувствительность определения АТ класса IgG для диагностики болезни Крона составляет 75%, для IgA — 60% [Quinton J.F. et al., 1998].

Совместное определение п-АНЦА и АТ класса IgG и IgA к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке крови повышает специфичность дифференциальной диагностики между болезнью Крона и язвенным колитом до 99%. Наличие любого класса АТ к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке и отсутствие АТ к цитоплазме нейтрофилов обладает 95–100% специфичностью и 50% чувствительностью для болезни Крона; отсутствие АТ к *Saccharomyces cerevisiae* и наличие АТ к цитоплазме нейтрофилов позволяет с 90–100% специфичностью и 50–60% чувствительностью диагностировать язвенный колит.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Аутоиммунная гемолитическая анемия обусловлена появлением анти-эритроцитарных АТ, которые способны разрушать эритроциты, приводя к развитию анемии. В зависимости от температурных характеристик активности АТ выделяют аутоиммунные гемолитические анемии, вызываемые холодовыми АТ, аутоиммунные гемолитические анемии, вызываемые тепловыми АТ, и аутоиммунные гемолитические анемии, вызываемые холодовыми и тепловыми АТ (смешанные). При холодовой форме анемии активность связывания АТ с эритроцитами возрастает при понижении температуры; при тепловой форме АТ (агглютинины) активнее связываются при 37 °С.

Анамнез, результаты клинического обследования и лабораторных анализов составляют основу для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии.

Разделение аутоиммунной гемолитической анемии на две группы — вызываемую тепловыми АТ и обусловленную холодовыми АТ — имеет важное практическое значение. Аутоиммунная гемолитическая анемия, вызываемая тепловыми АТ, приводит к преимущественному разрушению эритроцитов в селезенке и их удалению с помощью этого органа. Поэтому иммуносупрессивная терапия и спленэктомия являются успешными методами лечения данной формы анемии. Когда большинство эритроцитов разрушается преимущественно печенью, что имеет место при ряде форм аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной холодовыми АТ, то спленэктомия, а часто и иммуносупрессивная терапия малоэффективны. Вместе с тем аутоиммунная гемолитическая анемия с холодовыми АТ,

обусловленная злокачественными заболеваниями, лечится с использованием иммуносупрессивных или химиотерапевтических препаратов.

ПРОБЫ КУМБСА

В норме АТ к эритроцитам в крови отсутствуют.

Прямая проба Кумбса — антиглобулиновый тест (агглютинация в геле, позволяет выявить полные двухвалентные АТ), с помощью которого определяют АТ класса IgG и C3-компонент комплемента на поверхности эритроцитов. Обычно АТ, выявляемые прямой пробой Кумбса, имеют широкую специфичность, не ассоциированную с хорошо установленным Аг. Положительная прямая проба Кумбса чётко указывает на наличие у больного гемолитической анемии, хотя не все больные с положительным прямым антиглобулиновым тестом страдают этим заболеванием. Приблизительно у 10% больных АТ или компоненты комплемента на мембране эритроцитов не удаётся определить прямой пробой Кумбса (тест отрицательный), но тем не менее они страдают аутоиммунной гемолитической анемией. Для уточнения специфичности АТ в таких случаях используют тесты с их элюцией. Прямая проба Кумбса, положительная только к комплементу, обычно имеет отношение к холодовым АТ типа IgM. В этом случае АТ IgM не присутствуют на эритроцитах при базальной температуре тела. Однако вследствие того, что АТ IgM активно фиксируют комплемент, и комплемент остаётся на эритроцитах, при данной форме аутоиммунной гемолитической анемии (болезнь холодовых агглютининов) проба Кумбса будет положительна только к комплементу.

Прямая проба Кумбса положительна при аутоиммунной гемолитической анемии, вызываемой тепловыми АТ, аутоиммунной лекарственной анемии (при приёме метилдофа до 20% больных имеют положительную реакцию), лекарственно-адсорбционном типе гемолитической анемии, иммунокомплексном типе гемолитической анемии (проба положительна только по отношению C3), при аутоиммунной гемолитической анемии, вызываемой холодовыми АТ — болезнью холодовых агглютининов (проба положительна только по отношению C3). При пароксизмальной холодовой гемоглобинурии прямая проба Кумбса отрицательная.

Непрямая проба Кумбса — непрямой антиглобулиновый тест (обнаруживает неполные АТ) позволяет выявить атипичные АТ в крови, в том числе аллоантитела, к чужим Аг эритроцитов. Свое название (непрямая) она получила вследствие того, что протекает в 2 этапа. Первоначально сыворотка крови больного, содержащая неполные АТ, взаимодействует с добавленным корпускулярным Аг-диагностиком без видимых проявлений. На втором этапе внесённая антиглобулиновая сыворотка взаимодействует с неполными АТ, адсорбированными на Аг, с появлением видимого осадка. Переливание гомологичных (аллогенных) эритроцитов или беременность — наиболее частые причины образования этих антиэритроцитарных АТ. Сочетание положительной непрямой пробы Кумбса с отрицательной прямой пробой ничего не даёт для диагностики аутоиммунной гемолитической анемии. Положительная непрямая проба Кумбса вызывает определённые трудности при подборе крови для переливания и проведении перекрёстной пробы на совместимость с консервированной кровью, но не имеет другого диагностического значения.

Исследование онкомаркёров

К маркёрам злокачественного роста относятся вещества разной природы: Аг, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез маркёров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки. Анормальная экспрессия генома — один из основных механизмов продукции маркёров опухолевыми клетками, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, Аг и гормонов. Известен широкий спектр маркёров при различных локализациях рака, однако лишь единичные могут в какой-то мере соответствовать понятию «идеальный маркёр».

Диагностическая значимость опухолевого маркёра зависит от его чувствительности и специфичности. Пока не существует опухолевых маркёров, отвечающих определению идеальных, то есть маркёров с почти 100% специфичностью (не обнаруживающихся при доброкачественных заболеваниях и у здоровых людей) и 100% чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли). При исследовании онкомаркёров большое значение имеет такое понятие, как «cutoff» (точка разделения) — допускаемая верхняя граница концентрации опухолевого маркёра у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными опухолями. Точка разделения не имеет фиксированного значения и может изменяться в соответствии с назначением теста. Если ставится задача выявить как можно больше пациентов с опухолями, точку разделения устанавливают на низком уровне для увеличения чувствительности, ценой неизбежного увеличения частоты ложноположительных результатов (уменьшения специфичности). Если необходимо увеличить вероятность соответствия положительного результата теста наличию опухоли, точку разделения следует установить на высоком уровне для увеличения специфичности за счёт увеличения частоты ложноотрицательных результатов (уменьшения чувствительности).

Для большинства онкомаркёров установлены унифицированные значения точки разделения, которых придерживаются наиболее авторитетные исследователи.

α-Фетопротеин в сыворотке крови

Референтные величины АФП в сыворотке крови: взрослые — до 10 МЕ/мл; у женщин во II–III триместре беременности — 28–120 МЕ/мл; новорождённые в первые сутки жизни — до 100 МЕ/мл. Период полужизни — 3–6 дней.

АФП — гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. АФП как онкомаркёр имеет следующее клиническое применение: во-первых, для выявления и мониторинга первичной гепатоцеллюлярной карциномы, которая возникает, как правило, в цирротической печени; во-вторых, для выявления тератобластом яичка и, в-третьих, для оценки эффективности терапии этих заболеваний. Повышение концентрации АФП при гепатоцеллюлярном раке печени у 50% больных выявляют на 1–3 мес раньше, чем появляются клинические признаки заболевания. При первичной карциноме печени концентрацию АФП в крови более 15 МЕ/мл выявляют в 95% случаев (15–100 МЕ/мл — в 12%; 100–1000 МЕ/мл — в 14%; 1000–10 000 МЕ/мл — в 29%; 10 000–100 000 МЕ/мл — в 39% случаев). При метастатическом поражении печени концентрацию АФП более 15 МЕ/мл об-

наруживают в 9% случаев (15–100 МЕ/мл — в 7%; 100–1000 МЕ/мл — в 2%) [Lamertz R. et al., 1991].

Содержание АФП хорошо коррелирует с эффективностью химиотерапевтического лечения карциномы (значительное снижение свидетельствует о терапевтической эффективности). В связи с тем, что полный эффект химиотерапии, как правило, отсутствует, нормализации уровня АФП в крови больных не наблюдается. Удаление опухоли сопровождается резким уменьшением содержания АФП в крови, персистирующее его увеличение свидетельствует о нерадикальности хирургического лечения.

Определение содержания АФП в сыворотке применяют:

- для диагностики и мониторинга лечения гепатоцеллюлярного рака;
- для диагностики герминогенных опухолей;
- для диагностики метастазов любой опухоли в печень;
- для скрининга в группах высокого риска (цирроз печени, гепатит, дефицит α_1 -антитрипсина);
- для пренатальной диагностики (пороки развития нервного канала, синдром Дауна у плода);
- для оценки степени зрелости плода.

Раково-эмбриональный антиген в сыворотке крови

Референтные величины концентрации раково-эмбрионального Аг (РЭА) в сыворотке крови — 0–5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7–10 нг/мл; у курящих — 5–10 нг/мл. Период полужизни — 14 дней.

РЭА — гликопротеин, образующийся при эмбриональном развитии в ЖКТ. На содержание РЭА влияет курение и в меньшей степени приём алкоголя. Небольшое повышение содержания РЭА наблюдается у 20–50% больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и лёгких. Основное применение РЭА — мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у больных с колоректальной карциномой. Чувствительность теста составляет [Lamertz R. et al., 1991] при:

- колоректальном раке — 50% при концентрации более 7 нг/мл;
- раке печени — 33% при концентрации более 7 нг/мл;
- раке молочной железы — 28% при концентрации более 4,2 нг/мл;
- раке желудка — 27% при концентрации более 7 нг/мл;
- раке лёгких — 22% при концентрации более 7,4 нг/мл.

Содержание РЭА в сыворотке крови больных раком толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности оперативного вмешательства, химио- и лучевой терапии. РЭА может использоваться в качестве раннего индикатора рецидивов и метастазов. При нелеченых злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причём в начальной стадии его рост имеет выраженный характер.

Повышенное содержание РЭА в крови может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляет соответственно 63,3 и 81,7%. Содержание РЭА также увеличивается у части больных при панкреатите, что снижает ценность использования этого маркера.

Повышенную концентрацию РЭА в сыворотке крови выявляют у 30–50% больных раком молочной железы, у 33–36% больных раком лёгкого. Заболевания, при которых повышается уровень РЭА, приведены в табл. 7-37.

Таблица 7-37. Заболевания и состояния, при которых повышается уровень РЭА

Рак	Чувствительность, %	Нераковые заболевания	Чувствительность, %
Толстая и прямая кишка	70–80	Эмфизема лёгких	20–50
Поджелудочная железа	60–90	Активный язвенный колит	10–25
Лёгкие	65–75	Алкогольный цирроз	25–70
Желудок	30–60	Холецистит	6–20
Молочная железа	50–65	Полипы прямой кишки	4–20
Яичник	40	Доброкачественные заболевания молочной железы	4–15
Другие карциномы	20–50		

Определение содержания РЭА в сыворотке крови применяют:

- для мониторинга течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл — диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации).
- для мониторинга опухолей ЖКТ, лёгких, молочной железы;
- для ранней диагностики рецидивов и метастазов рака;
- для мониторинга в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

Карбогидратный антиген СА 19-9 в сыворотке крови

Референтные величины СА 19-9 в сыворотке крови — до 37 МЕ/мл. Период полужизни — 5 дней.

СА 19-9 — гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, лёгких. У взрослых данный Аг является маркёром железистого эпителия большинства внутренних органов и продуктом их секреции. Следует учитывать, что антигенная детерминанта Аг СА 19-9 и Аг группы крови Льюис (Le(a-b-)) кодируются одним геном. Этот ген отсутствует у 7–10% людей в популяции. Соответственно у такого количества людей генетически отсутствует возможность синтеза СА 19-9, поэтому даже при наличии злокачественной опухоли из железистого эпителия уровень маркёра в сыворотке крови не определяется или его концентрация находится на очень низких значениях. СА 19-9 выводится исключительно с жёлчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение концентрации СА 19-9 (до 100 МЕ/мл и даже до 500 МЕ/мл) может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях ЖКТ (в 50% случаев панкреатита) и печени (гепатит, цирроз), при муковисцидозе и воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин (в 25% случаев эндометриоза и миомы матки). У этих групп больных СА 19-9 может быть использован в качестве маркёра мониторинга лечения этих заболеваний.

Как онкомаркёр карциномы поджелудочной железы СА 19-9 имеет чувствительность 82%. Не обнаружено корреляции между концентрацией маркёра и массой опухоли. Вместе с тем его уровень выше 10 000 МЕ/мл свидетельствует о наличии отдалённых метастазов. Исследование уровня СА-19-9 в динамике даёт ценную информацию для оценки эффективности

хирургического лечения и определения прогноза. При невысоком уровне СА-19-9 в крови (64–690 МЕ/мл) продолжительность жизни составляет в среднем 17 мес, при уровне 75–24 000 МЕ/мл — 4 мес [Staab H.J., 1986].

СА 19-9 имеет чувствительность 50–75% при гепатобилиарной карциноме. В настоящее время СА 19-9 является вторым по значимости маркёром (после РЭА) для диагностики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42–62% больных раком желудка. Чувствительность СА 19-9 составляет:

- у больных раком поджелудочной железы — 82% при точке разделения более 80 МЕ/мл;
- у больных раком печени — 76% при точке разделения более 80 МЕ/мл;
- у больных раком желудка — 29% при точке разделения более 100 МЕ/мл;
- у больных колоректальным раком — 25% при точке разделения более 80 МЕ/мл.

Определение содержания СА 19-9 в сыворотке крови применяют:

- для диагностики и мониторинга лечения рака поджелудочной железы;
- для раннего обнаружения метастазирования опухоли поджелудочной железы;
- для мониторинга рака толстой кишки, желудка, жёлчного пузыря и жёлчных протоков;
- для диагностики и мониторинга лечения рака яичников (в сочетании с СА-125 и СА 72-4).

Муциноподобный ассоциированный антиген в сыворотке крови

Референтные величины МСА в сыворотке крови — до 11 МЕ/мл.

МСА — Аг, присутствующий в клетках молочной железы. Представляет собой сывороточный муцин-гликопротеид. Концентрация МСА в сыворотке крови увеличивается при раке молочной железы и в 20% при доброкачественных заболеваниях молочной железы. МСА применяется для мониторинга течения карциномы молочной железы. При точке разделения 11 МЕ/мл МСА имеет специфичность 84% и чувствительность до 80% в зависимости от клинической стадии опухоли [Caffier H., 1992]. При сочетании его определения с другими маркёрами чувствительность не повышается. Исследование МСА применяется для мониторинга эффективности оперативного, химио- и лучевого лечения рака молочной железы.

Содержание МСА в сыворотке крови определяют:

- для мониторинга больных раком молочной железы;
- диагностики отдалённых метастазов рака молочной железы.

Раковый антиген СА-125 в сыворотке крови

Референтные величины СА-125 у женщин в сыворотке до 35 МЕ/мл; при беременности — до 100 МЕ/мл; у мужчин — до 10 МЕ/мл. Период полужизни — 4 дня.

СА-125 — гликопротеин, присутствующий в серозных оболочках и тканях. У женщин детородного возраста основным источником СА-125 является эндометрий, с чем связано циклическое изменение уровня СА-125 в крови в зависимости от фазы менструального цикла. В период менструации концентрация СА-125 в крови повышается. При беременности

СА-125 выявляется в экстракте плаценты, в сыворотке крови беременной (I триместр), в амниотической жидкости (16–20 нед). У здоровых женщин на уровень СА-125 в крови оказывает влияние синтез этого маркера в мезотелии брюшной и плевральной полостей, перикарде, эпителии бронхов, маточных труб, яичников, а у мужчин (в дополнение к серозным полос-тям) — в эпителии семенников.

Концентрация СА-125 в крови повышается при различных неопухолевых заболеваниях при вовлечении в процесс серозных оболочек — перитоните, перикардите, плеврите разной этиологии. Более значительное увеличение уровня СА-125 в крови наблюдается иногда при различных доброкачественных гинекологических опухолях (кисты яичников), а также при воспалительных процессах, вовлекающих придатки, и доброкачественной гиперплазии эндометрия. Однако в большинстве таких случаев концентрация СА-125 в сыворотке крови не превышает 100 МЕ/мл. Незначительный подъём уровня этого маркера выявляют в I триместре беременности, при различных аутоиммунных заболеваниях (коллагенозы), гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени.

У больных с застойной сердечной недостаточностью концентрация СА-125 в крови коррелирует с уровнем натрийуретических пептидов, поэтому может быть использована в качестве дополнительного критерия оценки тяжести сердечной недостаточности [Nagele H. et al., 1999].

Исследование СА-125 в крови применяют главным образом для мониторинга серозного рака яичников и диагностики его рецидивов. При точке разделения 65 МЕ/мл СА-125 имеет чувствительность до 87%, в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли. У 83% больных раком яичника его уровень составляет в среднем 124–164 МЕ/мл [Mier W. et al., 1990]. Для серозного рака яичников уровень повышения СА-125 в сыворотке крови зависит от стадии опухоли: при I–II стадии СА-125 повышается примерно в 50% случаев, а при III–IV стадии — у всех пациенток. У больных с асцитическими формами рака яичников концентрация СА-125 в сыворотке крови может превышать значения 10 000–20 000 МЕ/мл. Регрессия опухоли при эффективном химиотерапевтическом или химиолучевом лечении или удаление её хирургическим путём сопровождается уменьшением содержания СА-125 в крови. Повышение уровня СА-125 в крови связано с прогрессированием опухолевого процесса. Для оценки эффективности химиотерапии необходимо исследовать уровень СА-125 в крови перед началом каждого курса лечения, а после её завершения с периодичностью 1–2 мес.

В отличие от серозного рака яичников, при других гистологических типах рака яичников (муцинозный, эндометриодный и светлоклеточный) его содержание повышается в 25–30% случаев. При тератомах и дисгерминамах яичников повышенный уровень СА-125 в крови регистрируют лишь у отдельных пациенток с наличием асцита и метастазов в брюшной полости.

СА-125 — полезный маркер для оценки эффективности лечения и раннего обнаружения рецидивов эндометриоза, который занимает второе место после рака яичников по числу больных с повышенным содержанием СА-125. Повышение уровня СА-125 в крови коррелирует со стадией эндометриоза: при I–II стадии концентрация маркера повышена у 25% больных, а при III–IV стадии — у 54%. Как правило, концентрация СА-125 в сыворотке крови у таких пациенток не превышает 65 МЕ/мл.

Уровень СА-125 повышается у 15–30% больных со злокачественными опухолями ЖКТ, поджелудочной железы, бронхов, молочной железы. Значения СА-125 в сыворотке крови у этих пациентов, превышающие 150–200 МЕ/мл, свидетельствуют о вовлечении в процесс серозных оболочек.

Определение содержания СА-125 в сыворотке применяют:

- для диагностики рецидивов рака яичника;
- для мониторинга лечения и контроля течения рака яичников;
- для диагностики новообразований брюшины, плевры;
- для диагностики серозного выпота в полости (перитонит, плеврит);
- для диагностики эндометриоза.

Карбогидратный антиген СА-72-4 в сыворотке крови

Референтные величины концентрации СА-72-4 в сыворотке крови — 0–4,6 МЕ/мл.

СА-72-4 — муциноподобный гликопротеин с молекулярной массой 400 000. Он экспрессируется во многих тканях плода и практически не обнаруживается в тканях взрослого человека. Уровень СА-72-4 повышается в сыворотке крови больных, страдающих такими злокачественными опухолями железистого генеза, как карцинома желудка, толстой кишки, яичников, лёгких. Особенно высокая концентрация СА-72-4 в крови определяется при карциноме желудка. При точке разделения 3 МЕ/мл СА-72-4 имеет специфичность 100% и чувствительность 48% для карциномы желудка при дифференциации её с доброкачественными желудочно-кишечными заболеваниями. СА-72-4 — полезный маркёр для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме желудка.

Определение СА-72-4 имеет важное значение при слизеобразующей карциноме яичника. У больных серозным раком яичников повышенный уровень СА-72-4 обнаруживают в 42–54%, а при муцинозном раке яичников — в 70–80% случаев. В связи с этим СА-72-4 необходимо использовать в качестве специфического маркёра муцинозного рака яичников, а сочетание определения СА-125 и СА-72-4 — как дополнительный метод в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей яичников (повышенный уровень СА-72-4 с вероятностью более 90% свидетельствует о злокачественном процессе).

Повышение концентрации СА-72-4 изредка обнаруживают при доброкачественных и воспалительных процессах.

Определение содержания СА 72-4 в сыворотке применяют:

- для мониторинга бронхогенного немелкоклеточного рака лёгкого;
- для мониторинга лечения и контроля течения рака желудка;
- для диагностики рецидивов рака желудка;
- для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников;
- для мониторинга лечения и контроля течения муцинозного рака яичников.

Раковый антиген СА-15-3 в сыворотке крови

Референтные величины концентрации СА-15-3 в сыворотке крови — до 27 МЕ/мл; в III триместре беременности — до 40 МЕ/мл. Период полужизни — 7 дней.

СА-15-3 — Аг мембраны клеток метастазирующей карциномы молочной железы. У здоровых лиц может определяться на эпителии секретирующих

клеток и в секретах. СА-15-3 обладает достаточно высокой специфичностью по отношению карциномы молочной железы в сравнении с её доброкачественными заболеваниями. Лишь иногда выявляется небольшое повышение маркёра (до 50 МЕ/мл) у больных циррозом печени. СА-15-3 главным образом используют для мониторинга течения заболевания и эффективности лечения рака молочной железы. При прочих опухолях (карцинома яичников, шейки матки и эндометрия) повышение уровня маркёра наблюдается только на поздних стадиях развития.

Определение концентрации СА-15-3 используют для мониторинга лечения и диагностики рецидивов рака молочной железы и лёгких.

β-Хорионический гонадотропин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации β-ХГ в сыворотке крови: взрослые — до 5 МЕд/мл; при беременности 7–10 дней — более 15 МЕд/мл, 30 дней — 100–5000 МЕд/мл, 10 нед — 50 000–140 000 МЕд/мл, 16 нед — 10 000–50 000 МЕд/мл. Период полужизни — в среднем 2,8 дня.

ХГ — гормон, состоящий из 2 субъединиц — α и β, нековалентно связанных между собой; α-субъединица идентична α-субъединице ЛГ, ФСГ и ТТГ, β-субъединица специфична для ХГ.

β-ХГ — гликопротеид, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности. Он поддерживает активность и существование жёлтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение β-ХГ в сыворотке крови служит методом ранней диагностики беременности и патологии её развития. В онкологии определение β-ХГ используется для контроля за лечением трофобластических и герминогенных опухолей. Период полужизни β-ХГ — 3 дня. У мужчин и небеременных женщин патологическое повышение концентрации β-ХГ — признак наличия злокачественной опухоли. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация β-ХГ в крови, представлены в табл. 7-38.

Таблица 7-38. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация β-ХГ в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность	Снижение концентрации относительно фазы беременности свидетельствует о наличии:
Герминогенные опухоли (хорионэпителиома)	внематочной беременности;
Пузырный занос	повреждении плаценты во время беременности;
Пороки развития нервной трубки плода, синдром Дауна	угрозе выкидыша
При неполном удалении плодного яйца во время аборта	
Трофобластическая опухоль	
Тератома яичка	
Многоплодная беременность	
Менопауза	
Эндокринные нарушения	
Семинома	

Чувствительность определения β -ХГ в крови при карциноме яичника и плаценты — 100%, при хорионаденоме — 97%, при несеминоматозных герминомах — 48–86%, при семиноме — 7–14%. Повышенную концентрацию β -ХГ наблюдают у 100% больных с опухолями трофобласта и у 70% больных с несеминомными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотрофобласта.

Герминомы яичек относятся к одним из наиболее частых онкологических заболеваний молодых мужчин (20–34 лет). В связи с тем что гистологический тип опухоли может меняться в ходе терапии, рекомендуется проводить сочетанное определение β -ХГ и АФП при герминомах. Семиномы, дисгерминомы и дифференцированные тератомы всегда АФП-негативны, опухоли желточного мешка в чистом виде всегда АФП-позитивны, в то время как карциномы или комбинированные опухоли в зависимости от массы эндодермальных структур могут быть либо АФП-позитивными, либо АФП-негативными. Таким образом, для гермином β -ХГ является более важным маркером, чем АФП. Совместное определение АФП и β -ХГ особенно показано в ходе лечения гермином. Профили этих двух маркеров могут не совпадать. Концентрация АФП снижается до нормальных значений в течение 5 дней после радикальной операции, отражая уменьшение общей массы опухоли. После химиотерапии или радиотерапии, напротив, концентрация АФП отразит лишь уменьшение количества АФП-продуцирующих клеток, а так как клеточный состав гермином смешанный, определение β -ХГ необходимо для оценки эффективности терапии.

Сочетанное определение АФП и β -ХГ позволяет достичь чувствительности 86% при диагностике рецидивов несеминоматозных опухолей яичка. Возрастающая концентрация АФП и/или β -ХГ указывает (часто на несколько месяцев раньше других диагностических методов) на прогрессирование опухоли и, следовательно, на необходимость изменения лечения. Изначально высокие значения АФП и β -ХГ в крови свидетельствуют о плохом прогнозе.

Простатический специфический антиген в сыворотке крови

Референтные величины ПСА в сыворотке крови: мужчины до 40 лет — до 2,5 нг/мл, после 40 лет — до 4 нг/мл. Период полужизни — 2–3 дня.

ПСА — гликопротеид, выделяемый клетками эпителия канальцев предстательной железы. В связи с тем что ПСА образуется в парауретральных железах, только очень малые количества его могут обнаруживаться у женщин. Значительное повышение уровня ПСА в сыворотке иногда обнаруживается при гипертрофии предстательной железы, а также при воспалительных её заболеваниях. При точке разделения 10 нг/мл специфичность по отношению к доброкачественным заболеваниям предстательной железы составляет 90%. Пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, трансуретральная биопсия, лазерная терапия, задержка мочи также могут вызвать более или менее выраженный и длительный подъём уровня ПСА. Влияние этих процедур на уровень ПСА максимально выражено на следующий день после их проведения, причём наиболее значительно — у больных с гипертрофией простаты. Исследование ПСА в таких

случаях рекомендуется проводить не ранее чем через 7 дней после проведения перечисленных процедур.

Концентрация ПСА имеет тенденцию к увеличению с возрастом, поэтому понятие «допустимой верхней границы нормы» для разных возрастных групп различно (табл. 7-39).

Таблица. 7-39. Допустимые «нормальные» значения ПСА в зависимости от возраста

	Возраст, годы			
	40–49	50–59	60–69	70–79
ПСА, нг/мл	2,5	3,5	4,5	6,5

Исследование ПСА применяют для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, при котором его концентрация увеличивается, а также для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией простаты в целях как можно более раннего обнаружения рака этого органа. Концентрацию ПСА в крови выше 4 нг/мл обнаруживают примерно у 80–90% больных раком и у 20% больных аденомой предстательной железы. Поэтому повышение уровня ПСА в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса.

Увеличение концентрации ПСА в крови у больных раком предстательной железы происходит быстрее, чем у больных с доброкачественной гиперплазией. Общий ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и поражение региональных лимфатических узлов у 66% больных раком предстательной железы. Существует корреляция между концентрацией ПСА в крови и степенью злокачественности опухоли. В настоящее время считают, что увеличение ПСА до 15 нг/мл и выше вместе с низкодифференцированным типом опухоли в 50% случаев указывает на экстракапсулярную инвазию и должно приниматься во внимание при определении объёма оперативного вмешательства. При значениях ПСА от 4 до 15 нг/мл частота выявления рака составляет 27–33%. Значения ПСА выше 4 нг/мл выявляют у 63% больных раком предстательной железы стадии T1 и у 71% больных при стадии T2. При оценке уровня ПСА в крови необходимо ориентироваться на следующие показатели:

- 0–4 нг/мл — норма;
- 4–10 нг/мл — подозрение на рак предстательной железы;
- 10–20 нг/мл — высокий риск рака предстательной железы;
- 20–50 нг/мл — риск диссеминированного рака предстательной железы;
- 50–100 нг/мл — высокий риск метастазов в лимфатические узлы и отдалённые органы;
- более 100 нг/мл — всегда метастатический рак предстательной железы.

Мониторинг концентрации ПСА обеспечивает более раннее обнаружение рецидива и метастазирования, чем прочие методы. При этом изменения даже в пределах границ нормы являются информативными. После тотальной простатэктомии ПСА не должен выявляться, его обнаружение свидетельствует об остаточной опухолевой ткани, региональных или отдалённых метастазах. Уровень остаточной концентрации лежит в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл, любое превышение этого уровня указывает на рецидив.

ПСА определяют не ранее чем через 60–90 дней после операции в связи с возможными ложноположительными результатами из-за незавершённого клиренса ПСА, присутствовавшего в крови до простатэктомии.

При эффективной лучевой терапии концентрация ПСА в крови должен снижаться в течение первого месяца в среднем на 50%. Его концентрация в крови снижается и при проведении эффективной гормональной терапии.

Свободный простатический специфический антиген в сыворотке крови

Содержание сПСА в сыворотке крови в норме составляет более 15% общего ПСА. Период полужизни — 7 ч.

Клиническая ПСА значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует виду патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Большая часть ПСА находится в комплексе с α_1 -антихимотрипсином. Незначительная часть ПСА связана с α_2 -макроглобулином и не определяется обычными ИФА методами. Уровень свободного ПСА меняется в зависимости как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида заболевания предстательной железы. При раке предстательной железы в клетках опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез α_1 -антихимотрипсина, в результате увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого Аг. В результате содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при раке предстательной железы значительно ниже, чем в норме и при доброкачественном процессе. На этом основана дифференциальная диагностика рака и гиперплазии этого органа.

Сущность исследования заключается в параллельном определении общего ПСА и свободной фракции ПСА и расчёте их соотношения (свободный ПСА/общий ПСА)×100%.

Определение свободной фракции ПСА показано при увеличении концентрации общего ПСА в крови. При значениях соотношения ниже 15% требуется проведение ультразвукового исследования и биопсии. Если этот показатель выше 15%, необходимо наблюдение и повторное исследование через 6 мес.

Нейронспецифическая енолаза в сыворотке крови

Референтные величины нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови — до 13,2 нг/мл.

НСЕ — цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной системы. Повышение концентрации НСЕ в сыворотке крови имеет место при мелкоклеточном раке лёгкого и нейробластомах, лейкозах, после лучевой и рентгенотерапии, после рентгенологического обследования. Концентрация НСЕ до 20 нг/мл и более возможна при доброкачественных заболеваниях лёгких, поэтому для клинической диагностики злокачественных заболеваний предпочтителен вы-

бор точки разделения более 25 нг/мл. НСЕ присутствует в эритроцитах, поэтому гемолиз завышает результаты исследования.

НСЕ-тест показан для диагностики и мониторинга эффективности терапии при мелкоклеточном раке лёгкого. Концентрация в крови NSE превышает 25 нг/мл у 60% больных, 70 нг/мл — у 40% больных с мелкоклеточным раком лёгкого. Сочетанное определение НСЕ и CYFRA-21-1 увеличивает чувствительность диагностики карциномы лёгкого до 62%, в то время как при комбинации НСЕ и РЭА достигается чувствительность 57%.

НСЕ — ценный показатель при нейробластоме. При точке разделения 25 нг/мл чувствительность по отношению к данной опухоли составляет 85%.

Определение концентрации НСЕ в сыворотке крови необходимо для диагностики и мониторинга лечения мелкоклеточного рака лёгкого, нейробластомы.

Фрагмент цитокератина 19 в сыворотке крови

Референтные величины концентрации фрагмента цитокератина 19 (CYFRA-21-1) в сыворотке крови — до 3,3 нг/мл.

Цитокератины —нерастворимые каркасные белки. В отличие от цитокератинов, фрагменты цитокератина растворимы в сыворотке крови. Цитокератины играют важную роль в дифференциации тканей. CYFRA-21-1 обладает хорошей специфичностью по отношению к доброкачественным заболеваниям лёгких, точка разделения 3,3 нг/мл обеспечивает специфичность 95%. Незначительный подъём CYFRA-21-1 до 10 нг/мл обнаруживают при прогрессирующих доброкачественных заболеваниях печени и особенно при почечной недостаточности.

CYFRA-21-1 — маркёр немелкоклеточной карциномы лёгкого. При специфичности 95% CYFRA-21-1 имеет значительно более высокую чувствительность (49%), чем РЭА (29%). Чувствительность CYFRA-21-1 при плоскоклеточной карциноме лёгких заметно выше (60%), чем чувствительность РЭА (18%). CYFRA-21-1 и РЭА обнаруживают сходную диагностическую чувствительность (42% и 40% соответственно) при аденокарциноме лёгких. Сочетание этих двух маркёров увеличивает чувствительность до 55% [Nasholzner U. et al., 1993].

CYFRA-21-1 — самый информативный из всех известных маркёров для мониторинга мышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря. При специфичности 95% CYFRA-21-1 имеет чувствительность 56% для инвазивных опухолей всех стадий. Чувствительность CYFRA-21-1 зависит от стадии заболевания: 4% — при I стадии, более 33% — при II стадии, 36% — при III, до 73% — при IV стадии рака мочевого пузыря.

Более 50% опухолей мочевого пузыря не инфильтрируют мышечный слой. Они легко обнаруживаются при урологическом обследовании. Труднее диагностировать инвазивные опухоли. Мониторинг маркёра CYFRA-21-1 во многих случаях позволяет выявить такие формы карцином мочевого пузыря.

Онкомаркёр HER-2/неу в сыворотке крови

Референтные величины концентрации HER-2/неу в сыворотке крови — менее 15 нг/мл.

Онкомаркёр HER-2/неу — рецептор человеческого эпидермального фактора роста — белок, обнаруживаемый на нормальных клетках эпидермального происхождения с молекулярной массой 185 000. Он состоит из

3 функциональных частей: внутренней (цитозольной), короткой трансмембранной и экстрацеллюлярной. Цитоплазматический участок молекулы рецептора HER-2/neu обладает тирозинкиназной активностью и ответственен за передачу сигнала. Гидрофобная трансмембранная часть соединяет внутриклеточный киназный и экстрацеллюлярный концы рецептора. В результате протеолитических процессов экстрацеллюлярная часть рецептора HER-2/neu попадает в кровь, где может быть идентифицирована. Она представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 97 000–115 000.

До последнего времени наличие рецепторов HER-2/neu у больных раком молочной железы определяли гистохимически после пункции опухоли. Эти рецепторы обнаруживают только у 20–30% женщин с раком молочной железы. Основной целью гистохимического исследования является определение показаний для лечения трастузумабом (АТ к рецепторам HER-2/neu), которое показано при обнаружении более 10% позитивных клеток (2+ или 3+). В дальнейшем выяснилось, что значительная часть больных раком молочной железы положительно реагируют на лечение трастузумабом при отрицательном результате гистохимического исследования.

В настоящее время получены тест-системы для количественного определения HER-2/neu в сыворотке крови, который хорошо коррелирует с данными гистохимического исследования. Повышение концентрации HER-2/neu в сыворотке крови наблюдают у женщин с раком молочной железы, особенно при наличии метастазов. В качестве точки разделения используют величину 15 нг/мл. Значения выше этого уровня свидетельствуют о HER-2/neu-позитивном раке молочной железы. Повышенный уровень HER-2/neu сильно коррелирует с плохим прогнозом, низкой выживаемостью и агрессивным течением заболевания (такие опухоли обладают высокой пролиферативной и метастатической активностью). Эффективная специфическая (трастузумаб), гормональная и химиотерапия сопровождаются снижением уровня HER-2/neu в сыворотке крови.

Определение содержания HER-2/neu в сыворотке крови применяют:

- для мониторинга метастатического рака молочной железы;
- для подбора пациентов к проведению специфической терапии (трастузумабом);
- для диагностики рецидивов рака молочной железы;
- для определения прогноза и течения рака молочной железы;
- для мониторинга специфической терапии, а также лечения гормональными и химиотерапевтическими препаратами.

Онкомаркёр СА 242 в сыворотке крови

Референтные величины концентрации СА 242 в сыворотке крови — менее 20 МЕ/мл.

СА 242 — гликопротеин, который экспрессируется на том же муциновом апопротеине, что и СА 19-9. В доброкачественных опухолях экспрессия СА 242 низкая, в то время как в случае злокачественных опухолей его экспрессия значительно выше по сравнению с СА 19-9. В связи с этим при доброкачественных заболеваниях ЖКТ возможны только единичные случаи повышения концентрации СА 242 в крови, в то время как большинство пациентов с повышенной концентрацией в крови СА 19-9 страдают заболеваниями желчевыводящих путей, панкреатитами и заболеваниями печени. СА 242 — новый онкомаркёр для диагностики и оценки эффективности лечения рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки.

Чувствительность маркёра СА 242 при раке поджелудочной железы выше по сравнению с чувствительностью СА 19-9 на всех стадиях заболевания (при первой стадии по Dukes — 41 и 29% соответственно). При раке толстой и прямой кишки СА 242 является более чувствительным, чем другие онкомаркёры (чувствительность 40%, специфичность 90%; чувствительность СА 19-9 — 23%). Совместное использование СА 242 и СА 19-9 не увеличивает диагностическую чувствительность теста. Комбинация СА 242 и РЭА повышает чувствительность теста в отношении диагностики рака толстой и прямой кишки на 25–40%. Выживаемость у пациентов с раком толстой кишки с уровнем СА 242 более 20 МЕ/мл после оперативного лечения составляет менее 1,5 лет, с уровнем менее 20 МЕ/мл — более 5 лет.

Опухолевый антиген мочевого пузыря в моче

Опухолевый антиген мочевого пузыря (ВТА) в моче в норме не обнаруживают.

Рак мочевого пузыря занимает четвёртое место по распространённости у мужчин и девятое у женщин. Каждый пятый пациент в настоящее время умирает от этого заболевания в течение 5 лет. Определение ВТА в моче — скрининговый метод для диагностики рака мочевого пузыря, а также для динамического наблюдения за пациентами после оперативного лечения. Аг выявляют у 70–80% больных при раке мочевого пузыря в стадии T_1 – T_3 и у 58% при раке *in situ* [Jonston B. et al., 1997]. При эффективном оперативном лечении ВТА в моче исчезает, его появление свидетельствует о рецидиве заболевания. Исследование на выявление опухолевого Аг мочевого пузыря может быть ложноположительным при гломерулонефрите, инфекциях и травмах мочевыводящих путей, вследствие попадания в мочу крови. В настоящее время разработаны диагностические тест-системы для качественного и количественного определения ВТА в моче.

Кроме ВТА-теста, существует целый ряд неспецифических и специфических маркёров рака мочевого пузыря. К ним относятся факторы роста, иммунные комплексы, опухоль-связанные протеины, опухолевый маркёр В-5, АТ М-344, NMP-22, определение концентрации ПДФ в моче, теломеразы мочи, хемилюминесценции Нб в моче и ряд других. Чувствительность и специфичность методов скрининга рака мочевого пузыря представлены в табл. 7-40 [Ramakumar S. et al., 1999].

Таблица 7-40. Чувствительность и специфичность методов скрининга рака мочевого пузыря

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %
Цитологическое исследование осадка мочи	44	95
ВТА stat Test	67	79
ВТА TRAK Test	72	80
NMP-22	53	60
ПДФ	52	91
Теломераза	70	99
Хемилюминесценция Нб	67	63
Нб	47	84

β_2 -Микроглобулин в сыворотке крови и моче

Референтные величины концентрации β_2 -микроглобулина: в сыворотке крови — 660–2740 нг/мл, в моче — 3,8–251,8 нг/мл. Период полужизни — 40 мин.

β_2 -микроглобулин — низкомолекулярный белок поверхностных Ag клеточных ядер. Присутствие его в сыворотке крови обусловлено процессами деградации и репарации отдельных элементов клеток. β_2 -Микроглобулин свободно проходит через мембрану почечных клубочков, 99,8% его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Уменьшение клубочковой фильтрации способствует повышению уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств β_2 -микроглобулина с мочой. Верхний предел реабсорбционной способности почечных канальцев достигается при концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови 5000 нг/мл. К состояниям, при которых повышается концентрация сывороточного β_2 -микроглобулина, относятся аутоиммунные заболевания, нарушения клеточного иммунитета (например, ВИЧ-инфекция), состояния после трансплантации органов. Повышение концентрации β_2 -микроглобулина в ликворе у больных с лейкемией свидетельствует о вовлечении в процесс ЦНС. Определение β_2 -микроглобулина в крови и моче проводят больным при диагностике гломерулонефрита и канальцевых нефропатий, а также для выяснения прогноза у пациентов с неходжкинскими лимфомами и в особенности у пациентов с множественной миеломой (больные с повышенной концентрацией имеют значительно более низкую продолжительность жизни, чем больные с нормальными значениями).

Определение β_2 -микроглобулина необходимо для мониторинга лечения гемобластозов, миеломы, контроля активации лимфоцитов при трансплантации почки.

Концентрация β_2 -микроглобулина в крови повышается при почечной недостаточности, острых вирусных инфекциях, иммунодефицитах, в том числе ВИЧ-инфекции, аутоиммунных заболеваниях, гемобластозах (В-клеточных), миеломе, острых лейкозах и лимфомах с поражением ЦНС.

Концентрация β_2 -микроглобулина в моче повышается при диабетической нефропатии, интоксикации тяжёлыми металлами (соли кадмия).

Алгоритм исследования онкомаркёров

Специфичность опухолевых маркёров — процент здоровых лиц и больных с доброкачественными новообразованиями, у которых тест дает отрицательный результат.

Чувствительность онкомаркёра — процент результатов, которые являются истинноположительными в присутствии данной опухоли.

Пороговая концентрация (точка разделения) — верхний предел концентрации онкомаркёра у здоровых лиц и больных незлокачественными новообразованиями.

Факторы, влияющие in vitro на концентрацию онкомаркёров в крови

- Условия хранения сыворотки крови (нужно хранить в холоде).
- Время между забором образца и центрифугированием (не более 1 ч).
- Гемолизированная сыворотка крови (повышается концентрация НСЕ).

- Контаминация образца (повышается концентрация РЭА и СА 19-9).
- Приём ЛС (повышают концентрацию ПСА аскорбиновая кислота, эстродиол, ионы 2- и 3-валентных металлов, аналоги гуанидина, нитраты и др.).

Факторы, влияющие in vivo на концентрацию онкомаркёров в крови

- Продукция опухолью онкомаркёра.
- Выделение в кровь онкомаркёра.
- Масса опухоли.
- Кровоснабжение опухоли.
- Суточные вариации (необходимо взятие крови на исследование в одно и то же время).
- Положение тела в момент взятия крови.
- Влияние инструментальных исследований (рентгенография повышает концентрацию НСЕ; колоноскопия, пальцевое ректальное исследование — ПСА; биопсия — АФП).
- Катаболизм онкомаркёра (функционирование почек, печени, холестаза).
- Алкоголизм, курение.

Цели определения онкомаркёров в клинической практике

- Дополнительный метод диагностики онкологических заболеваний в комбинации с другими методами исследований.
- Ведение онкологических больных — мониторинг терапии и контроль течения заболевания, идентификация остатков опухоли, множественных опухолей и метастазов (концентрация онкомаркёра может быть повышена после лечения за счёт распада опухоли, поэтому исследование следует проводить спустя 14–21 день после начала лечения).
- Раннее обнаружение опухоли и метастазов (скрининг в группах риска — ПСА и АФП);
- Определение прогноза заболевания.

Схема назначения исследований онкомаркёров

1. Определить уровень онкомаркёра перед лечением и в дальнейшем исследовать те онкомаркёры, которые были повышены.
2. После курса лечения (операции) исследовать через 2–10 дней (соответственно периоду полужизни маркёра) с целью установления исходного уровня для дальнейшего мониторинга.
3. Для оценки эффективности лечения (операции) провести исследование спустя 1 мес.
4. Дальнейшее изучение уровня онкомаркёра в крови проводить 1 раз в месяц в течение 1-го года после лечения, 1 раз в 2 месяца в течение 2-го года после лечения, 1 раз в 3 месяца в течение 3–5 лет (рекомендации ВОЗ).
5. Проводить исследование онкомаркёра перед любым изменением лечения.
6. Определять уровень онкомаркёра при подозрении на рецидив и метастазирование.
7. Определять уровень онкомаркёра через 3–4 нед после первого выявления его повышения.

Схема рационального использования онкомаркёров для диагностики онкологических заболеваний приведена в табл. 7-41.

Таблица 7-41. Определение опухолевых маркёров

Опухоль (локализация)	Маркёр												
	РЭА	АФП	СА 19-9	СА 72-4	СА 125	СА 15-3	NSE	MCA	SCC	Cyfra 21-1	β-XГ	ПСА	Кальцитонин Тиреоглобулин
Рак толстой кишки (прямой кишки)	⑤		⑥										⑥
Рак поджелудочной железы	④		⑤										⑤
Рак желудка	⑥		④	⑤									
Рак пищевода	④								④				
Гепатокарцинома		⑤											
Рак билиарных протоков		⑥	⑤										
Рак молочной железы	⑤					⑤		⑤					
Рак яичников	④			⑥	⑤								
Рак шейки матки	⑥								⑤				
Мелкоклеточный рак лёгкого	④						⑤			⑥			
Немелкоклеточный рак лёгкого	⑤			⑥		⑤				⑤			
Рак предстательной железы												⑤	
Рак мочевого пузыря										④			
Рак щитовидной железы	④												⑤ ⑤
Опухоли носоглотки	④								⑤				
Герминогенные опухоли яичка и яичника		⑤									⑤		
Хорионкарцинома											⑤		

Примечание: ⑤ — высокая степень значимости маркёра для конкретной опухоли; ⑥ — средняя степень значимости для конкретной опухоли; ④ — дополнительный маркёр для конкретной опухоли.

Глава 8

Серологические исследования

В основе всех серологических реакций лежит взаимодействие Аг и АТ. Серологические реакции используют в двух направлениях.

Первое направление. Обнаружение с диагностической целью АТ в сыворотке крови обследуемого. В этом случае из двух компонентов реакции (АТ, Аг) неизвестными бывают составляющие сыворотки крови, так как постановку реакции проводят с заведомо известными Аг. Положительный результат реакции свидетельствует о наличии в крови АТ, гомологичных применяемому Аг; отрицательный результат указывает на отсутствие таковых. Достоверные результаты получают при исследовании парных сывороток крови больного, взятой в начале заболевания (3–7-й день) и через 10–12 дней. В этом случае удаётся наблюдать динамику нарастания АТ. При вирусных инфекциях лишь четырёхкратное и большее повышение титра АТ во второй сыворотке имеет диагностическое значение.

С внедрением в практику лабораторий метода ИФА стало возможным определять в крови больных АТ, относимые к различным классам Ig (IgM и IgG), что существенно повысило информативность серологических методов диагностики. При первичном иммунном ответе, когда иммунная система человека взаимодействует с инфекционным агентом в первый раз, синтезируются преимущественно АТ, относимые к IgM. Лишь позднее, на 8–12-й день после проникновения Аг в организм в крови начинают накапливаться АТ IgG. При иммунном ответе на инфекционные агенты происходит синтез также и АТ IgA, играющих важную роль в защите от инфекционных агентов кожи и слизистых оболочек.

Второе направление. Установление родовой и видовой принадлежности микроорганизма. В этом случае неизвестным компонентом реакции становится Аг. Такое исследование требует постановки реакции с заведомо известными иммунными сыворотками.

Серологические исследования не обладают 100% чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики инфекционных заболеваний, могут давать перекрёстные реакции с АТ, направленными к Аг других возбудителей. В связи с этим оценивать результаты серологических исследований необходимо с большой осторожностью и учётом клинической картины заболевания. Именно этим обусловлено использование для диагностики одной инфекции множества тестов, а также применение метода Western-blot для подтверждения результатов скрининговых методов.

Сифилис

Сифилис — передающееся половым путём заболевание, которое вызывает бледная спирохета (*Treponema pallidum*). Заболевание начинается с появления безболезненной язвы в месте внедрения возбудителя (твёрдого шанкра) и регионарного лимфаденита. Через некоторое время инфекция

становится генерализованной: развивается вторичный, а затем третичный сифилис. Классификация сифилиса приведена ниже.

Классификация сифилиса

- Первичный — развивается через 10–90 сут (в среднем через 21 сут) после заражения.
- Вторичный — развивается через 2–6 мес после заражения или на 2–10-й неделе после появления твёрдого шанкра.
- Латентный (скрытый) — стадия болезни, при которой серологические реакции положительные, а какие-либо признаки поражения кожи, слизистых оболочек и внутренних органов отсутствуют:
 - ранний латентный — менее 2 лет с начала заболевания;
 - поздний латентный — более 2 лет с начала заболевания;
 - неуточнённый латентный.
- Третичный — развивается через 3–7 лет после начала заболевания (от 2 до 60 лет), гуммы появляются через 15 лет.
- Врождённый.

Диагностика

Для диагностики сифилиса наиболее широко используют серологические методы, позволяющие обнаруживать иммунные нарушения (появление противосифилитических АТ) в организме больного в ответ на размножение в нём возбудителя заболевания.

Возникновение противосифилитических АТ при заболевании происходит в соответствии с общими закономерностями иммунного ответа: сначала происходит синтез АТ класса IgM, по мере развития болезни начинает преобладать синтез IgG. АТ IgM появляются на 2–4-й нед после заражения и исчезают у нелеченых больных примерно через 18 мес; при лечении раннего сифилиса — через 3–6 мес; позднего — через 1 год. АТ IgG появляются обычно на 4-й неделе после заражения и достигают более высоких титров, чем IgM. Они могут длительно сохраняться даже после клинического излечения больного.

Сифилитические АТ могут быть неспецифическими (реагины) и специфическими (противотрепонемными).

Для серо- и ликвородиагностики сифилиса возможно применение следующих методов.

- Микрореакция преципитации (МР) с кардиолипиновым Аг — отборочный тест, используемый при обследовании населения на сифилис. Постановку МР осуществляют с плазмой или инактивированной сывороткой крови. Зарубежные тесты ВДРЛ (VDRL), РПР (RPR) и другие аналогичны МР как по принципу постановки реакции, так и по чувствительности и специфичности.
- ИФА (используют Аг из культуральных или патогенных бледных трепонем).
- Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА). Аг из культуральных или патогенных бледных трепонем.
- Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) в следующих модификациях: РИФ-абс, РИФ-ц, РИФ с капиллярной кровью из пальца.

- Комплекс серологических реакций на сифилис, состоящий из РСК с трепонемным и кардиолипидным Аг, и МР. Поскольку трепонемный Аг специфичен, комплекс серологических реакций относят к диагностическим тестам. В связи с разработкой более чувствительных, специфичных и менее трудоёмких реакций появилась возможность заменить РСК на ИФА или РПГА (также в сочетании с МР).
- Реакция иммобилизации бледных трепонем, в которой в качестве Аг используют патогенные бледные трепонемы штамма Никольса.

РЕАКЦИЯ МИКРОПРЕЦИПИТАЦИИ С КАРДИОЛИПИНЫМ АНТИГЕНОМ

Реакция микропреципитации с кардиолипидным Аг на сифилис в норме отрицательная.

МР позволяет выявить АТ к кардиолипидному Аг бледной спирохеты. МР при изолированном применении служит не диагностическим, а отборочным тестом, в связи с чем на основании её позитивности диагноз сифилиса не устанавливают, а пациенту проводят диагностические тесты (РСК, ИФА). С помощью МР обследуют лиц, подлежащих периодическим медицинским осмотрам на венерические заболевания, больных соматическими заболеваниями и др.

Существует несколько вариантов микрореакций — VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test), RST (Reagin Screen Test), RPR (rapid plasma reagin) и др. RPR-тест (МР плазмы с кардиолипидным Аг) бывает положительной в 78% случаев при первичном, в 97% — при вторичном сифилисе. VDRL-тест (МР инактивированной сыворотки с кардиолипидным Аг) положителен при первичном сифилисе в 59–87% случаев, при вторичном — в 100%, при позднем латентном — в 79–91%, при третичном — в 37–94% [Henry J.B., 1996]. МР обычно отрицательны в первые 7–10 дней после появления твёрдого шанкра.

В случае положительных результатов VDRL, RPR-тестов можно определить титр реакиновых АТ. Высокий титр (более 1:16) обычно указывает на активный процесс, низкий титр (менее 1:8) — на ложноположительный результат исследования (в 90% случаев), а также возможен при позднем или позднем латентном сифилисе.

Исследование титра АТ в динамике используют для оценки эффективности лечения. Снижение титра указывает на положительный ответ на проводимое лечение. Адекватное лечение первичного или вторичного сифилиса должно сопровождаться 4-кратным снижением титра АТ к 4-му месяцу и 8-кратным — к 8-му месяцу. Лечение раннего латентного сифилиса обычно приводит к концу года к отрицательной или слабopоложительной реакции. Подъём титра в 4 раза указывает на рецидив, реинфекцию или неэффективность терапии и приводит к необходимости повторного курса лечения. При вторичном, позднем или латентном сифилисе низкие титры могут сохраняться у 50% пациентов дольше 2 лет, несмотря на снижение титра. Это не указывает на неэффективное лечение или реинфицирование, так как эти пациенты остаются серологически положительными, даже если повторить курс лечения. Следует учитывать, что изменения титров при позднем или латентном сифилисе часто непредсказуемы, оценка эффективности лечения по ним затруднительна.

Чтобы отдифференцировать врождённый сифилис от пассивного носительства материнской инфекции, новорождённым необходимо провести серию исследований с определением титра АТ: подъём титра в течение 6 мес после рождения свидетельствует о врождённом сифилисе, в то время как при пассивном носительстве АТ исчезают к 3-му месяцу.

При оценке результатов VDRL и RPR-тестов у детей грудного возраста с врождённым сифилисом необходимо помнить о феномене прозоны. Сущность этого феномена состоит в том, что для агглютинации Аг и АТ в этих реакциях необходимо, чтобы Аг и АТ находились в крови в соответствующем количестве. Когда количество АТ значительно превышает количество Аг, агглютинации не происходит. У некоторых детей грудного возраста с врождённым сифилисом содержание АТ в сыворотке настолько велико, что в неразбавленной сыворотке не происходит агглютинации АТ и нетрепонемных Аг, используемых для диагностики сифилиса (тесты VDRL и RPR нереактивны). Поэтому у детей, обследуемых с целью диагностики врождённого сифилиса, возможен феномен прозоны. Во избежание ложноотрицательных результатов в таких случаях необходимо проводить исследование с разведением сыворотки и без него.

Микрореакция VDRL может быть негативной при раннем, позднем латентном и позднем сифилисе приблизительно в 25% случаев, а также у 1% больных вторичным сифилисом. В таких случаях необходимо использовать метод ИФА.

Ложноположительная реакция микропреципитации возможна при ревматических заболеваниях (например, СКВ, ревматоидный артрит, склеродермия), инфекциях (моноклеоз, малярия, микоплазменная пневмония, активный туберкулёз, скарлатина, бруцеллёз, лептоспироз, корь, эпидемический паротит, венерическая лимфогранулёма, ветряная оспа, трипаномоз, проказа, хламидиоз), беременности (редко), в старческом возрасте (около 10% людей в возрасте старше 70 лет могут иметь ложноположительную МР), при хроническом лимфоцитарном тиреоидите, гемобластозах, приёме некоторых гипотензивных средств, наследственной или индивидуальной особенности.

РЕАКЦИЯ ПАССИВНОЙ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ

Трепонемные АТ в сыворотке крови в норме не определяют.

РПГА на основе гелевой технологии используют для выявления специфических трепонемных АТ. Чувствительность и специфичность теста при первичном сифилисе составляет 76 и 99% соответственно, при вторичном — 100 и 99%, при позднем — 94 и 99%, при латентном — 97 и 99% [Wallach J.M.D., 1996]. РПГА применяют как подтверждающий тест на сифилис и для исключения ложноположительных результатов, полученных в МР.

Результаты исследования РПГА выражают в титрах, их можно использовать для оценки проводимого лечения, но они значительно уступают МР в этом аспекте. В РПГА используют сенсibilизированные эритроциты, поэтому ложноположительные результаты теста могут быть получены у больных с аутоиммунными заболеваниями (СКВ), вирусными инфекциями (вследствие наличия в сыворотке пациентов большого количества неспецифических АТ).

РЕАКЦИЯ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

Трепонемные АТ класса IgG в сыворотке крови в норме не определяют.

РИФ (FTA-ABS IgG) относят к трепонемным тестам диагностики сифилиса, она позволяет выявлять в крови специфические трепонемные АТ класса IgG. Чувствительность и специфичность теста при первичном сифилисе составляет 85% и 97% соответственно, при вторичном — 99% и 97%, при позднем — 95% и 97%, при латентном — 95% и 97%. FTA-ABS IgG используют для подтверждения диагноза, если есть подозрение на поздний сифилис любого типа, необходимо проводить этот тест даже в том случае, когда МР отрицательная. Титры АТ в РИФ не коррелируют с клинической активностью заболевания и остаются повышенными неопределённо долго у 95% пациентов, отражая наличие инфекции в прошлом. FTA-ABS IgG не используют для оценки проводимого лечения, так как тест остаётся положительным в течение 2 лет после адекватного лечения в 80% случаев серопозитивного раннего сифилиса. В настоящее время тест FTA-ABS IgG не рекомендуют применять для диагностики врождённого сифилиса у новорождённых.

Алгоритм диагностики сифилиса у небеременных, позволяющий исключить ложноположительные результаты исследований, представлен на рис. 8-1 [Wallach J.M.D., 1996].

ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА

Трепонемные АТ класса IgM в сыворотке крови у здоровых людей не определяются.

Из всех серологических методов диагностики сифилиса метод ИФА наиболее чувствителен (свыше 95%) и специфичен (100%). При его использовании выявляют специфические (трепонемные) АТ классов IgM и IgG. АТ класса IgM имеют большое значение для диагностики первичного, вторичного и врождённого сифилиса. Выявление АТ IgM свидетельствует о наличии у больного первичного, вторичного или врождённого сифилиса (рис. 8-2). АТ класса IgM выявляют в сыворотке крови со 2-й недели после заражения. В процессе лечения содержание АТ класса IgM у больного снижается. По их количеству можно следить за эффективностью проводимого лечения. После успешного лечения содержание АТ класса IgM снижается до отрицательных результатов. Определение АТ класса IgM имеет большое значение для диагностики ранних форм врождённого сифилиса, дифференциальной диагностики рецидивов, реинфекции. Тест на определение АТ IgM может быть отрицательным в некоторых случаях позднего латентного сифилиса и нейросифилиса. Определение АТ IgM методом ИФА имеет очень высокую чувствительность при врождённом сифилисе (100%) и более низкую — при первичном сифилисе (82%), вторичном (60%), латентном (53%), нейросифилисе (34%) и третичном сифилисе (11%) и очень высокую специфичность [Rich R.R. et al., 2001].

АТ класса IgG появляются в острый период заболевания и могут сохраняться у выздоровевших пациентов пожизненно. Согласно приказу Минздравмедпрома РФ № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путём» от 7 декабря 1993 г. в качестве специфического теста для подтверждения сифилиса вместо реакции иммунизации бледных трепонем и РИФ рекомендуют использовать ИФА.

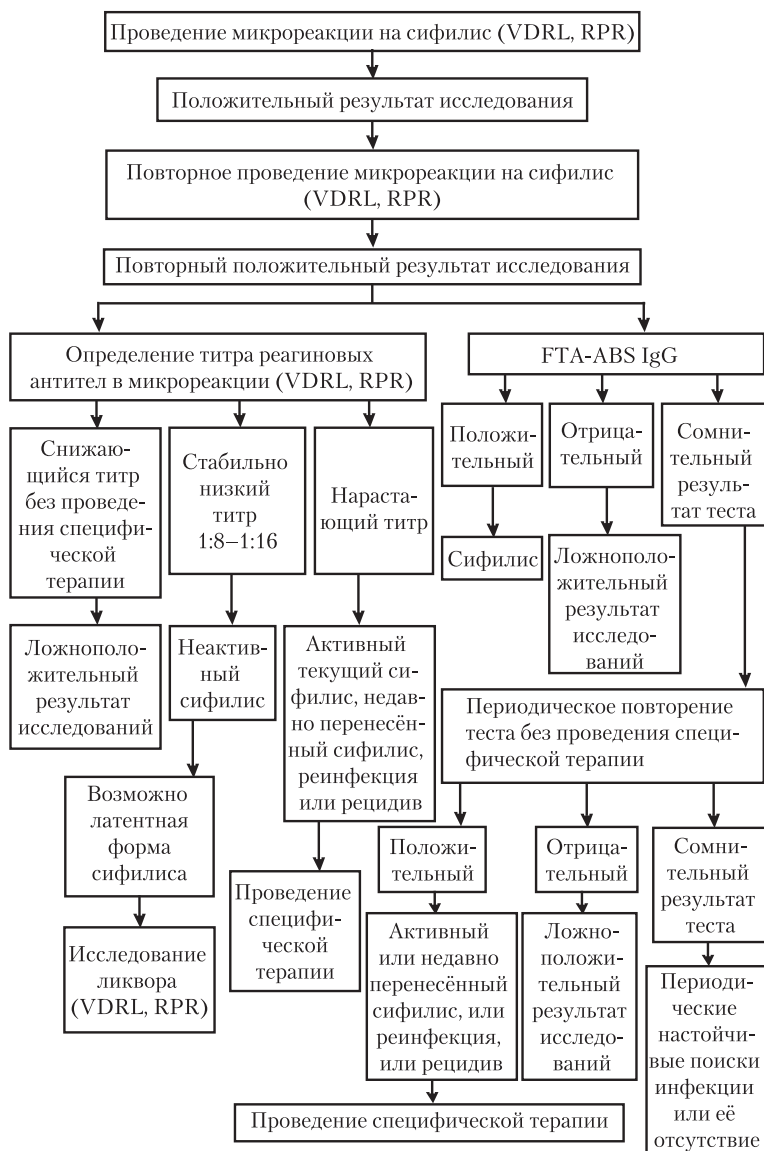


Рис. 8-1. Алгоритм диагностики сифилиса

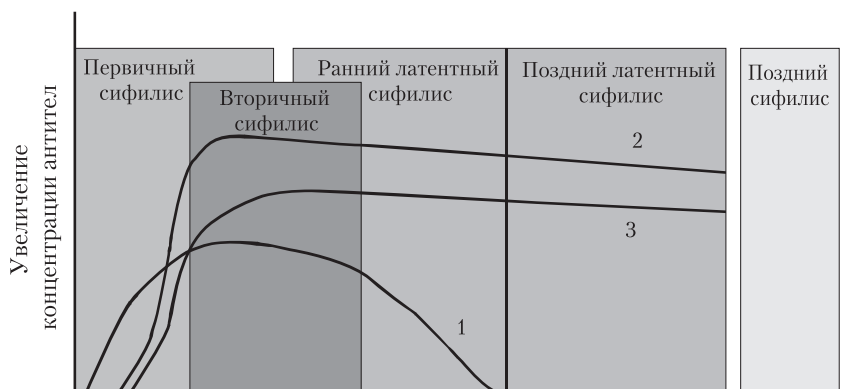


Рис. 8-2. Появление классов АТ на различных стадиях сифилиса и способность различных скрининговых тестов дифференцировать стадии инфекции: 1 — антитрепонемный IgM; 2 — антитрепонемный IgG; 3 — антикардиолипиновые АТ

Метод ИФА применяют для диагностики сифилиса, дифференцирования ложноположительных результатов, полученных в МР, контроля за эффективностью лечения.

ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция — заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), длительное время персистирующим в лимфоцитах, макрофагах, клетках нервной ткани, в результате чего развивается медленно прогрессирующее поражение иммунной и нервной систем организма, проявляющееся вторичными инфекциями, опухолями, подострым энцефалитом и другими патологическими изменениями.

Возбудители — вирусы иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов — ВИЧ-1, ВИЧ-2, (HIV-1, HIV-2, Human Immunodeficiency Virus, types I, II) — относятся к семейству ретровирусов, подсемейству медленных вирусов. Вирионы — сферические частицы диаметром 100–140 нм. Вирусная частица имеет наружную фосфолипидную оболочку, включающую гликопротеины (структурные белки) с определённой молекулярной массой, измеряемой в килодальтонах. У ВИЧ-1 это gp 160, gp 120, gp 41. Внутренняя оболочка вируса, покрывающая ядро, также представлена белками с известной молекулярной массой — p17, p24, p55 (ВИЧ-2 содержит gp 140, gp 105, gp 36, p16, p25, p55).

Антитела к вирусу иммунодефицита человека в крови

АТ к ВИЧ 1/2 в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Выявление АТ к вирусу иммунодефицита человека — основной метод лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. В основе метода лежит ИФА (чувствительность — более 99,5%, специфичность — более 99,8%). АТ к ВИЧ появляются у 90–95% инфицированных в течение 3 мес после заражения, у 5–9% — через 6 мес, у 0,5–1% — в более поздние сроки. В стадии СПИДа количество АТ может снижаться вплоть до полного исчезновения. При

получении положительного ответа (выявлении АТ к ВИЧ) во избежание ложноположительных результатов анализ необходимо повторить ещё один или два раза, желательно с использованием диагностикума другой серии. Результат считают положительным, если из двух — в обоих анализах или из трёх — в двух анализах отчётливо выявлены АТ.

Антиген р24 в сыворотке крови

Аг р24 в сыворотке в норме отсутствует.

Аг р24 — белок стенки нуклеотида ВИЧ. Стадия первичных проявлений после инфицирования ВИЧ — следствие начала репликативного процесса. Аг р24 появляется в крови через 2 нед после инфицирования и может быть выявлен методом ИФА в период от 2 до 8 нед. Через 2 мес от начала инфицирования Аг р24 исчезает из крови. В дальнейшем в клиническом течении ВИЧ-инфекции отмечают второй подъём содержания в крови белка р24. Он приходится на период формирования СПИД. Существующие тест-системы ИФА для детекции Аг р24 используют для раннего обнаружения ВИЧ у доноров крови и детей, определения прогноза течения заболевания и контроля за проводимой терапией. Метод ИФА обладает высокой аналитической чувствительностью, что позволяет обнаруживать Аг р24 ВИЧ-1 в сыворотке крови в концентрациях 5–10 пкг/мл и менее 0,5 нг/мл ВИЧ-2, и специфичностью. Вместе с тем следует отметить, что содержание Аг р24 в крови подвержено индивидуальным вариациям, а это значит, что только 20–30% пациентов можно выявить с помощью этого исследования в ранний период после инфицирования.

АТ к Аг р24 классов IgM и IgG в крови появляются, начиная со 2-й недели, достигают пика в течение 2–4 нед и держатся на таком уровне различное время — АТ класса IgM в течение нескольких месяцев, исчезая в течение года после инфицирования, а АТ IgG могут сохраняться годами.

Появление классов АТ на различных стадиях ВИЧ-инфекции представлено на рис. 8-3.

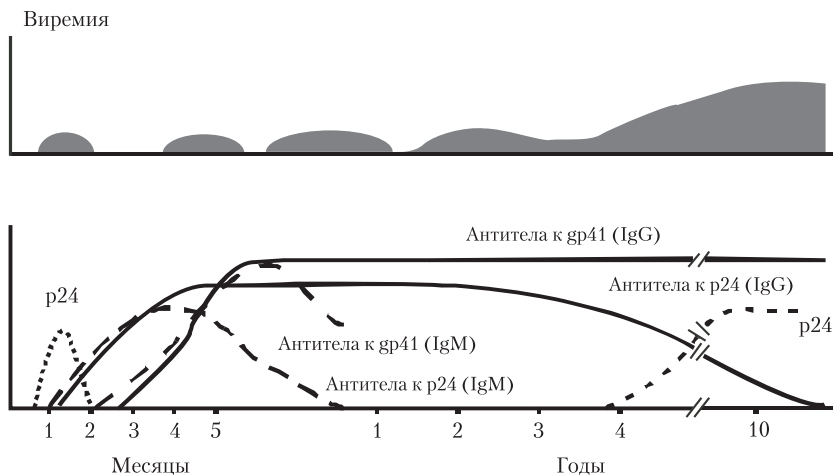


Рис. 8-3. Появление классов АТ на различных стадиях ВИЧ-инфекции

Вирусные гепатиты

В настоящее время выделяют следующие формы вирусных гепатитов: вирусный гепатит А (ВГА), вирусный гепатит В (ВГВ), вирусный гепатит С (ВГС), вирусный гепатит D (ВГД), вирусный гепатит Е (ВГЕ) и вирусный гепатит G (ВГГ). Для диагностики каждой из перечисленных форм вирусных гепатитов используют определённый перечень маркёров.

Вирусный гепатит А

ВГА (*Hepatitis A*) — острая вирусная инфекция. Возбудитель — вирус гепатита А (HAV). Геном HAV представлен однонитчатой РНК. Вирус ВГА содержит единственный Ag (HAV-Ag). Удельный вес ВГА в суммарной заболеваемости вирусными гепатитами составляет 70–80%. В структуре заболеваемости ВГА дети составляют до 80%, причём основная масса — дошкольники и школьники начальных классов.

АНТИТЕЛА IGM К HAV В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ класса IgM к HAV в сыворотке в норме отсутствуют.

Достоверное подтверждение диагноза ВГА осуществляют серологическими методами — обнаружением нарастания уровня специфических АТ (анти-HAV), принадлежащих к IgM (анти-HAV IgM). При ВГА нарастание титра АТ, относимых к IgM, начинается ещё в инкубационном периоде, за 5–10 дней до появления первых симптомов болезни, и быстро прогрессирует. К моменту первичного обращения больного к врачу уровень анти-HAV IgM успевает достичь достаточно высоких показателей, чтобы быть выявленным методом ИФА. Общепринято, что анти-HAV IgM у больных появляются в начале клинических проявлений заболевания и сохраняются до 6 мес после перенесённой инфекции. Через год после перенесённой инфекции анти-HAV IgM в крови не обнаруживают.

Определение анти-HAV IgM — основной тест специфической диагностики ВГА.

АНТИТЕЛА IGG К HAV В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Нарастание анти-HAV IgG происходит в более поздние сроки — в фазу реконвалесценции — и поэтому не может служить критерием ранней диагностики ВГА. Выявление анти-HAV IgG у здоровых людей (возможно у 30–60% здорового населения) свидетельствует о предыдущей инфекции и иммунитете (ретроспективная диагностика). Вместе с тем отсутствие анти-HAV IgG в период разгара гепатита позволяет исключить его связь с HAV. Количественное определение анти-HAV IgG в сыворотке крови можно использовать для оценки динамики поствакцинального иммунного ответа при вакцинировании против ВГА. Динамика маркёров ВГА представлена на рис. 8-4.

Вирусный гепатит В

ВГВ — антропонозная инфекция. Возбудитель — вирус гепатита В (HBV) — ДНК-содержащий вирус, поражающий клетки печени. Вирионы HBV имеют наружную липопротеидную оболочку и нуклеокапсид, содержащий двунитчатую циркулярную ДНК и ДНК-зависимую ДНК-полимеразу. На рис. 8-5 представлены антигенная структура HBV и маркёры ВГВ.

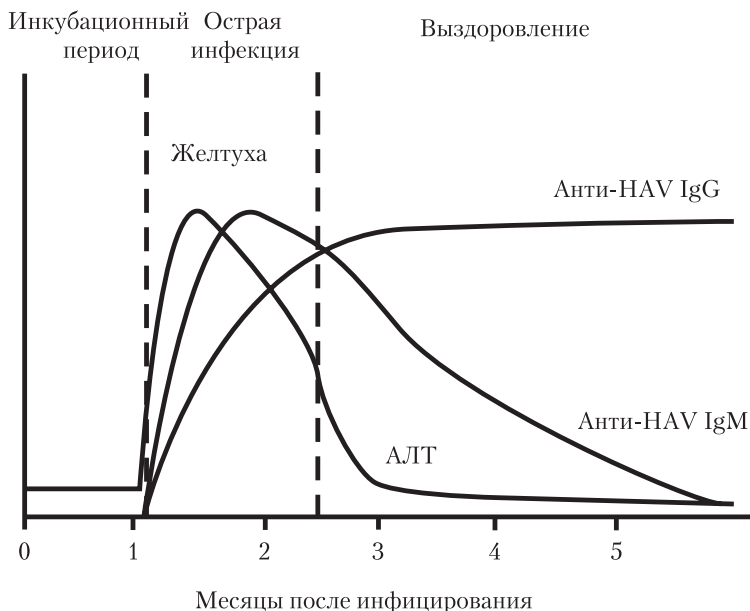


Рис. 8-4. Динамика маркёров ВГА

В структуре HBV выделяют следующие антигенные системы:

- поверхностный («австралийский») Ag, HB_sAg, находящийся в составе липопротеидной оболочки HBV, служит маркёром ВГВ, указывая на инфицированность вирусом;
- ядерный (core), HB_eAg — обнаруживают в составе нуклеокапсида вирионов, свидетельствует об активной репродукции HBV;
- HB_eAg — входит в состав ядра HBV, указывает на активность вируса и, кроме того, на его высокую вирулентность и инфекционность;
- HB_xAg — расположен около оболочки вириона, его роль в генезе инфекции изучают.

В диагностике ВГВ ведущее место занимает определение комплекса маркёров гепатита.

HB_sAg в СЫВОРОТКЕ КРОВИ

HB_sAg в сыворотке крови в норме отсутствует.

Обнаружение поверхностного Ag (HB_sAg) ВГВ в сыворотке подтверждает острое или хроническое инфицирование вирусом HBV.

При остром заболевании HB_sAg выявляют в сыворотке крови в последние 1–2 нед инкубационного периода и в первые 2–3 нед периода клинических проявлений. Циркуляция HB_sAg в крови может ограничиваться несколькими днями, поэтому следует стремиться к раннему первичному

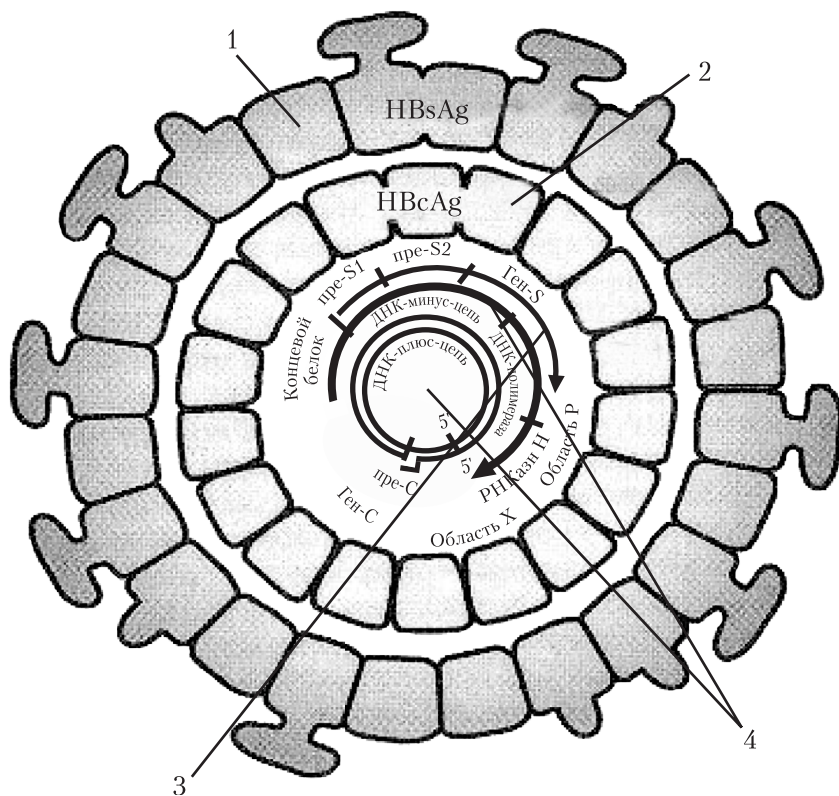


Рис. 8-5. Антигенная структура HBV: 1 — наружная оболочка — поверхностный Ag (HB_sAg); 2 — ядерный Ag (HB_cAg); 3 — Ag e (HB_eAg); 4 — ДНК-полимераза, ДНК вируса гепатита В

обследованию больных. Частота выявления HB_sAg зависит от чувствительности используемого метода исследования. Метод ИФА позволяет выявить HB_sAg более чем у 90% больных. Почти у 5% больных самые чувствительные методы исследования не обнаруживают HB_sAg, в таких случаях этиологию ВГВ подтверждают наличием анти-HB_s IgM. Концентрация HB_sAg в сыворотке крови при всех формах тяжести ВГВ в разгар заболевания имеет значительный диапазон колебаний, вместе с тем существует определённая закономерность: в остром периоде есть обратная связь между концентрацией HB_sAg в сыворотке и тяжестью болезни. Высокую концентрацию HB_sAg чаще наблюдают при лёгких и среднетяжёлых формах болезни. При тяжёлых и злокачественных формах концентрация HB_sAg в крови чаще низкая, причём у 20% больных с тяжёлой формой и у 30% со злокачественной Ag в крови можно вообще не обнаружить. Появление на этом фоне у больных AT к HB_sAg расценивают как неблагоприятный прогностический признак, его определяют при злокачественных формах (фульминантных) ВГВ.

При остром течении ВГВ концентрация HB_sAg в крови постепенно снижается вплоть до полного исчезновения этого Аг. HB_sAg исчезает у большинства больных в течение 3 мес от начала острой инфекции. Снижение концентрации HB_sAg более чем на 50% к концу 3-й недели острого периода, как правило, свидетельствует о близком завершении инфекционного процесса. Обычно у больных с высокой концентрацией HB_sAg в разгар болезни его обнаруживают в крови в течение нескольких месяцев. У больных с низкой концентрацией HB_sAg он исчезает значительно раньше (иногда через несколько дней после начала заболевания). В целом срок обнаружения HB_sAg колеблется от нескольких дней до 4–5 мес. Максимальный срок обнаружения HB_sAg при гладком течении острого ВГВ не превышает 6 мес от начала заболевания.

HB_sAg можно обнаружить у практически здоровых людей, как правило, при профилактических или случайных исследованиях. В таких случаях исследуют другие маркёры ВГВ — анти- HB_c , IgM , анти- HB_e , анти- HB_{e6} , изучают функциональное состояние печени. При отрицательных результатах необходимы повторные исследования на HB_sAg . Если при повторных исследованиях крови в течение 3 мес и более выявляют HB_sAg , такого человека относят к хроническим носителям поверхностного Аг. Носительство HB_sAg — довольно распространённое явление. В мире насчитывают более 300 млн носителей, у нас в стране — около 10 млн. Прекращение циркуляции HB_sAg с последующей сероконверсией всегда свидетельствует о санации организма.

Исследование крови на наличие HB_sAg проводят в следующих целях:

- диагностика острого ВГВ:
 - инкубационный период;
 - острый период заболевания;
 - ранняя стадия реконвалесценции.
- диагностика хронического носительства вируса ВГВ;
- при следующих заболеваниях:
 - персистирующий хронический гепатит;
 - цирроз печени;
- скрининг, выявление больных в группах риска:
 - больные с частыми гемотрансфузиями;
 - больные с ХПН;
 - больные с множественным гемодиализом;
 - больные с иммунодефицитными состояниями, в том числе с ВИЧ-инфекцией.

АНТИТЕЛА К HB_sAg (АНТИ- HB_sAg) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Анти- HB_s в сыворотке крови в норме отсутствуют.

АТ к поверхностному Аг ВГВ — анти- HB_s — обнаруживают в конце острого ВГВ или (чаще всего) через 3 мес от начала инфекции, иногда позже (до года), они сохраняются долго, в среднем 5 лет. Анти- HB_s обнаруживают не сразу после исчезновения HB_sAg . Продолжительность фазы «окна» варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев. АТ к поверхностному Аг ВГВ нейтрализуют вирус, их наличие рассматривают как признак иммунитета. Относят их к классу IgG . Определение анти- HB_s имеет большое значение для оценки течения ВГВ и его исходов, так как характеризует

иммунный ответ конкретного больного. Это надёжный критерий развития постинфекционного иммунитета и выздоровления. Выявление анти-НВ_s может служить критерием ретроспективной диагностики гепатита ранее неуточнённой этиологии. **Анти-НВ_s свидетельствуют о перенесённой ранее инфекции.**

Выявление АТ к НВ_s играет важную роль в определении контингента для вакцинации против ВГВ. Согласно рекомендациям ВОЗ, если уровень анти-НВ_s составляет менее 10 мМЕ/л, таким лицам показана вакцинация против ВГВ, при уровне 10–100 мМЕ/л вакцинацию следует отложить на 1 год, при уровне более 100 мМЕ/л вакцинация показана через 5–7 лет.

Исследование крови на наличие АТ к НВ_s проводят в следующих целях:

- диагностика ВГВ в позднюю стадию реконвалесценции;
- ретроспективная диагностика перенесённого ВГВ;
- диагностика анти-НВ_s-положительного хронического ВГВ;
- диагностика персистирующего хронического ВГВ;
- оценка напряжённости иммунитета после вакцинации вакциной против ВГВ.

ОБЩИЕ АТ К НВ_cAg (АНТИ-НВ_c) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Анти-НВ_c в сыворотке крови в норме отсутствуют.

НВ_cAg обнаруживают только в ядрах гепатоцитов. В крови в свободном виде НВ_cAg не выявляют. Ядерное расположение НВ_cAg, близкое к ядру вируса, определяет его высокую иммуногенность. АТ к ядерному Аг НВВ появляются первыми среди других АТ, связанных с ВГВ, в сыворотке крови больных острым и хроническим ВГВ, а также у реконвалесцентов. Общие АТ к НВ_cAg состоят из IgM и IgG. Определение общих АТ можно использовать только для ретроспективной диагностики ВГВ, так как у 5–10% больных исследования на НВ_sAg дают отрицательный результат. Для того чтобы установить, в какой стадии развития находится ВГВ, необходимо дополнительное определение АТ IgM. АТ класса IgM — маркер активной репликации вируса, то есть острой инфекции, а АТ класса IgG — перенесённой инфекции.

АНТИТЕЛА IgM К НВ_cAg (АНТИ-НВ_c IgM) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Анти-НВ_c IgM в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Анти-НВ_c IgM обнаруживают уже в начале острой фазы болезни, ещё до появления или в первые дни желтухи, иногда даже в конце инкубационного периода. Выявление анти-НВ_c IgM — убедительный критерий диагностики ВГВ, особенно при отрицательных результатах исследования на НВ_sAg. Анти-НВ_c IgM циркулируют в крови больных в течение нескольких месяцев (2–5 мес) до периода реконвалесценции, а затем исчезают, что рассматривают как признак очищения организма от вируса ВГВ.

Исследование крови на наличие анти-НВ_c IgM проводят в следующих целях:

- диагностика острого периода ВГВ;
- диагностика периода реконвалесценции ВГВ;
- диагностика анти-НВ_s – положительного хронического ВГВ;
- диагностика хронического носительства вируса ВГВ.

АНТИТЕЛА IgG К HB_eAg (АНТИ-HB_e IgG) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Анти-HB_e IgG в сыворотке крови в норме отсутствуют.

У больных анти-HB_e IgG появляются в острый период ВГВ и сохраняются на протяжении всей жизни. Анти-HB_e IgG — ведущий маркёр перенесённого ВГВ.

Исследование крови на наличие анти-HB_e IgG применяют в следующих целях:

- диагностика хронического носительства HBV при наличии HB_sAg в сыворотке крови;
- диагностика перенесённого ВГВ.

HB_eAg В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме HB_eAg в сыворотке крови отсутствует.

HB_eAg можно обнаружить в сыворотке крови большинства больных острым ВГВ. Он обычно исчезает из крови раньше HB_sAg. Высокий уровень HB_eAg в первые недели заболевания или обнаружение его на протяжении 8 нед и более даёт основание заподозрить хроническую инфекцию. Этот Ag часто обнаруживают при хроническом активном гепатите вирусной этиологии. Особый интерес к определению HB_eAg связан с тем, что его обнаружение характеризует активную репликативную фазу инфекционного процесса. Установлено, что высокие титры HB_eAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности и характеризуют активную репликацию вируса. Наличие HB_eAg в крови свидетельствует о высокой её инфекционности, то есть о присутствии в организме обследуемого активной инфекции ВГВ, HB_eAg обнаруживают только в случае присутствия в крови HB_sAg. Больным хроническим активным гепатитом противовирусные препараты назначают только при обнаружении в крови HB_eAg.

Наличие HB_eAg свидетельствует о продолжающейся репликации вируса и инфекционности больного. HB_eAg — маркёр острой фазы и репликации HBV.

Исследование крови на наличие HB_eAg проводят в следующих целях:

- диагностика инкубационного периода ВГВ;
- диагностика продромального периода ВГВ;
- диагностика острого периода ВГВ;
- диагностика хронического персистирующего ВГВ.

АНТИТЕЛА К HB_eAg (АНТИ-HB_e) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Анти-HB_e в сыворотке крови в норме отсутствует.

Появление анти-HB_e АТ указывает обычно на интенсивное выведение из организма вируса ВГВ и незначительное инфицирование больного. Эти АТ появляются в острый период и сохраняются до 5 лет после перенесённой инфекции. При хроническом персистирующем гепатите анти-HB_e обнаруживают в крови больного вместе с HB_sAg. Сероконверсия, то есть переход HB_eAg в анти-HB_e при хроническом активном гепатите, чаще прогностически благоприятна, но такая же сероконверсия при выраженной цирротической трансформации печени прогноза не улучшает.

Исследование крови на наличие анти-HB_e применяют в следующих целях:

- диагностика ВГВ:
 - начальная стадия заболевания;

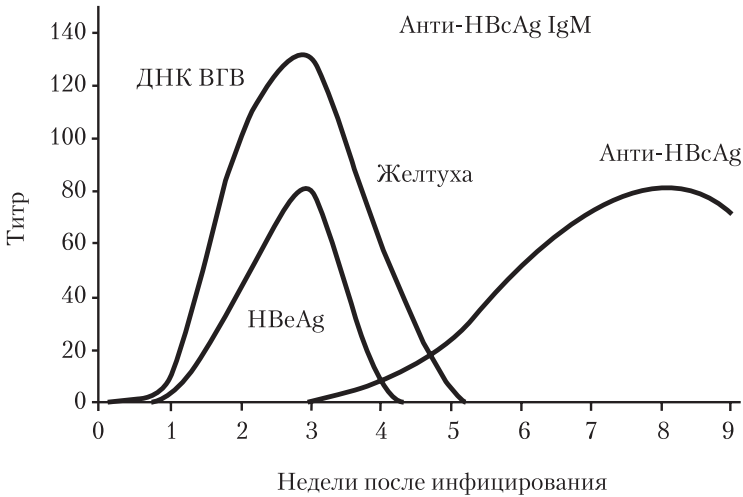


Рис. 8-6. Динамика маркёров вирусного гепатита В в первые недели после инфицирования

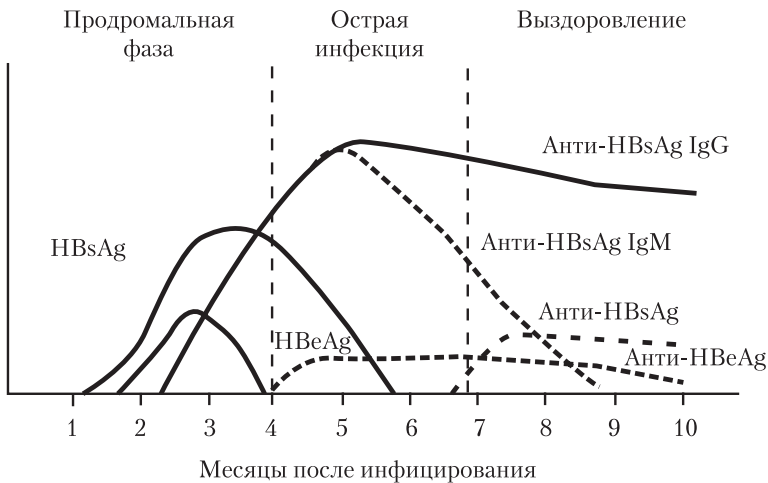


Рис. 8-7. Динамика маркёров в крови при остром вирусном гепатите В

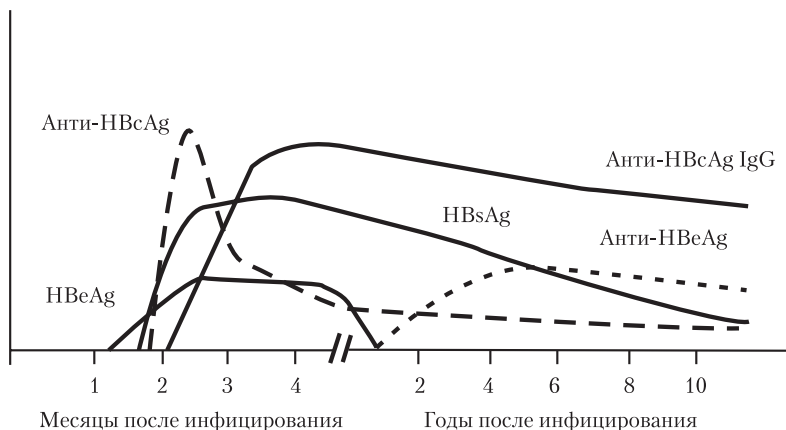


Рис. 8-8. Динамика маркёров в крови при хроническом вирусном гепатите В

- острый период инфекции;
- ранняя стадия реконвалесценции;
- реконвалесценция;
- поздняя стадия реконвалесценции;
- диагностика перенесённого ВГВ в недалёком прошлом;
- диагностика хронического персистирующего ВГВ.

Подробная динамика основных маркёров ВГВ в первые недели после инфицирования представлена на рис. 8-6, а на рис. 8-7 и 8-8 приведены изменения уровня маркёров в крови при острой и хронической инфекции ВГВ на протяжении более длительного периода времени.

Критерии наличия хронического ВГВ:

- обнаружение HB_sAg в крови более 6 мес;
- постоянное или периодическое выявление ДНК ВГВ в крови;
- постоянное или периодическое повышение активности АЛТ/АСТ в крови;
- морфологические признаки хронического гепатита при гистологическом исследовании биопата печени.

Вирусный гепатит С

ВГС (*Hepatitis C*) — вирусное заболевание, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и лёгких форм и склонное к хронизации процесса. Возбудитель — вирус гепатита С (HCV), содержит РНК. На основе филогенетического анализа выделено 6 генотипов HCV и более 80 субтипов. Генотип 1 — наиболее распространённый генотип во всем мире (40–80% изолятов). Генотип 1a — преобладающий субтип для США, а 1b преобладает в Западной Европе и Южной Азии. Генотип 2 распространён во всем мире, однако встречается с меньшей частотой, чем генотип 1 (10–40%). Генотип 3 характерен для Индии, Пакистана, Австралии и Шотландии. Генотип 4 распространён преимущественно в Средней Азии и Египте, генотип 5 — в Южной Африке, а генотип 6 — в Гонконге и Макао.

У 40–75% пациентов регистрируют бессимптомную форму болезни, у 50–75% больных острым ВГС формируется хронический гепатит, у 20% из них развивается цирроз печени. Важную роль ВГС отводят и в этиологии гепатоклеточной карциномы.

Геном HCV представлен одноцепочечной положительно заряженной РНК, которая кодирует 3 структурных (нуклеокапсидный белок core и нуклеопротеины оболочки E_1 – E_2) и 5 структурных (NS_1 , NS_2 , NS_3 , NS_4 , NS_5) белков. К каждому из этих белков синтезируются АТ, обнаруживаемые в крови больных ВГС.

Отличительная черта ВГС — волнообразное течение заболевания, в котором выделяют три фазы: острую, латентную и фазу реактивации.

- Для острой фазы характерно повышение активности печёночных ферментов в сыворотке крови, содержания АТ классов IgM и IgG (к нуклеокапсидному белку core) к HCV с нарастанием титров, а также РНК HCV.
- Латентная фаза характеризуется отсутствием клинических проявлений, наличием в крови АТ класса IgG (к нуклеокапсидному белку core и неструктурным белкам NS_3 – NS_5) к HCV в высоких титрах, отсутствием АТ класса IgM и РНК HCV либо их присутствием в низких концентрациях на фоне незначительного повышения активности печёночных ферментов в периоды обострения.
- Для фазы реактивации характерно появление клинических признаков, повышение активности печёночных ферментов, наличие АТ класса IgG (к нуклеокапсидному белку core и неструктурным белкам NS) в высоких титрах, присутствие РНК HCV и нарастание титров АТ класса IgM к HCV в динамике.

АНТИТЕЛА К HCV В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к HCV в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Диагностика ВГС основана на обнаружении суммарных АТ к HCV методом ИФА, которые появляются в первые 2 нед заболевания и свидетельствуют о возможной инфицированности вирусом или перенесённой инфекции. Анти-HCV АТ могут сохраняться в крови реконвалесцентов на протяжении 8–10 лет с постепенным снижением их концентрации. Возможно позднее обнаружение АТ спустя год и более после инфицирования. При хроническом ВГС АТ определяются постоянно и в более высоких титрах. Большинство используемых в настоящее время тест-систем для диагностики ВГС основано на определении АТ класса IgG. Тест-системы, способные определять АТ класса IgM, позволят верифицировать активную инфекцию. АТ класса IgM могут выявляться не только при остром ВГС, но и при хроническом ВГС. Снижение их количества в процессе лечения больных хроническим ВГС может свидетельствовать об эффективности лекарственной терапии. В острую фазу инфекции коэффициент АТ IgM/IgG находится в пределах 3–4 (преобладание АТ IgM свидетельствует о высокой активности процесса). По мере выздоровления этот коэффициент снижается в 1,5–2 раза, свидетельствуя о минимальной репликативной активности.

Обнаружения суммарных АТ IgG к HCV методом ИФА недостаточно для постановки диагноза ВГС, необходимо подтверждение их наличия (способом иммуноблоттинга) для исключения ложноположительного результата

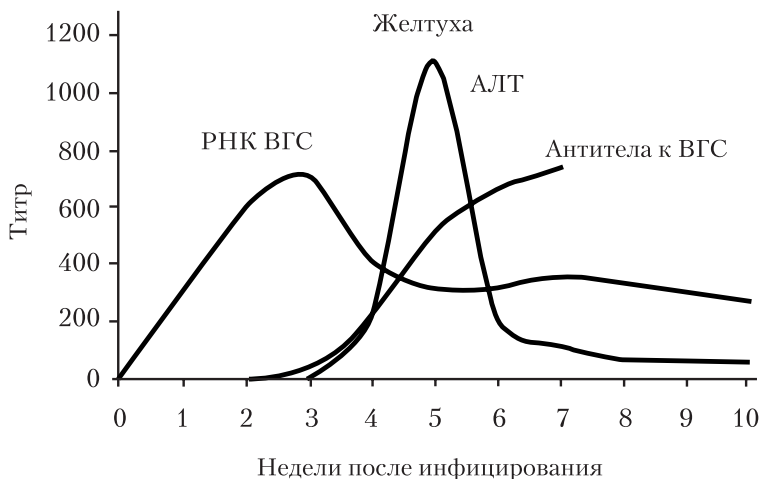


Рис. 8-9. Динамика маркёров ВГС

исследования. Следует обследовать пациента на АТ класса IgG к различным белкам HCV (к белку core и белкам NS) и АТ класса IgM к HCV в динамике. Результаты серологических исследований совместно с клинико-эпидемиологическими данными позволяют установить диагноз и стадию заболевания (важно для правильного выбора метода лечения).

ИММУНОБЛОТТИНГ НА АНТИТЕЛА К БЕЛКАМ HCV В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к HCV в норме отсутствуют.

Метод ИФА, применяемый для определения АТ к HCV, — скрининговый. В случае получения положительного результата для подтверждения его специфичности используют метод иммуноблоттинга (Western-blot) — встречную преципитацию в геле АТ в сыворотке крови больного с различными вирусными белками, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесёнными на нитроцеллюлозу. Исследование считают положительным, если выявлены АТ к двум и более белкам HCV интенсивностью +1. Специфичны для ВГС АТ к белкам core, NS₁, NS₂, NS₃, NS₄, NS₅.

Иммуноблоттинг на HCV служит подтверждающим тестом специфичности метода ИФА.

Динамика маркёров ВГС представлена на рис. 8-9.

Вирусный гепатит D

ВГD — вирусная инфекция, вследствие биологических особенностей вируса (HDV) протекающая исключительно в виде ко- или суперинфекции на фоне ВГВ, характеризующаяся тяжёлым течением, часто с неблагоприятным исходом.

Возбудитель — HDV, по своим биологическим свойствам приближается к вирионам — обнажённым молекулам нуклеиновых кислот. Печень человека — единственное место репликации HDV. Известно существование двух вариантов инфекции: коинфекция (одновременное заражение HBV и HDV) и суперинфекция (заражение HDV HBV-аг-позитивных пациентов). Сочетание ВГВ и ВГД сопровождается развитием более тяжёлых форм патологического процесса, что определяется главным образом действием HDV. Инфицирование HDV может вызывать острое заболевание, заканчивающееся выздоровлением, или сформировать хроническое носительство HDV.

При ВГД могут отсутствовать в крови маркёры ВГВ — анти-HB_s и HB_sAg. Отмечают угнетение ДНК-полимеразной активности, так как HDV ингибирует репликацию вируса HBV.

АНТИТЕЛА IgM К HDV В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ IgM к HDV в сыворотке крови в норме отсутствуют.

АТ к HDV IgM (анти-HDV IgM) появляются в острый период инфекции (со 2-й недели). По мере выздоровления при ВГД происходит элиминация вируса из печени и исчезновение анти-HDV IgM (через 2 мес с начала периода разгара). При хронизации процесса происходит персистенция HDV в ткани печени и анти-HDV IgM в высокой концентрации в крови. **АТ к HDV IgM свидетельствуют об активной репликации вируса.**

АНТИТЕЛА IgG К HDV В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ IgG к HDV в сыворотке крови в норме отсутствуют.

АТ к HDV IgG (анти-HDV IgG) появляются в период реконвалесценции (через 3–8 нед от начала заболевания), их концентрация постепенно снижается в течение нескольких месяцев (иногда обнаруживают в течение 1–2 лет в низких концентрациях). Определение АТ к HDV IgG может служить критерием ретроспективной диагностики гепатита ранее неуточнённой этиологии.

Применение метода определения АТ IgG к HDV:

- диагностика острого ВГД — период реконвалесценции;
- диагностика хронического персистирующего гепатита;
- диагностика хронического носительства.

Вирусный гепатит Е

ВГЕ вызывает вирус гепатита Е (HEV) — РНК-содержащий вирус. Для заболевания характерен фекально-оральный путь передачи, преимущественно водный. Инкубационный период болезни — около 35 сут. Клиническое течение острого ВГЕ похоже на течение ВГА. Существенно тяжелее заболевание протекает у беременных, особенно в III триместре. РНК HEV появляется в крови через 2–3 нед после заражения. Вирусемия свидетельствует о факте заражения и длится в среднем в течение 3 мес, реже — до 6 мес.

Для специфической диагностики ВГЕ используют метод ИФА, основанный на выявлении АТ класса IgM (анти-HEV IgM), которые появляются в крови через 3–4 нед после заражения (10–12-й день от начала клинических проявлений заболевания). Обнаружение в крови анти-HEV IgM служит лабораторным подтверждением диагноза. Их выявляют у 90% пациентов с острой инфекцией в течение 1–4 нед от начала заболевания. Анти-HEV IgM

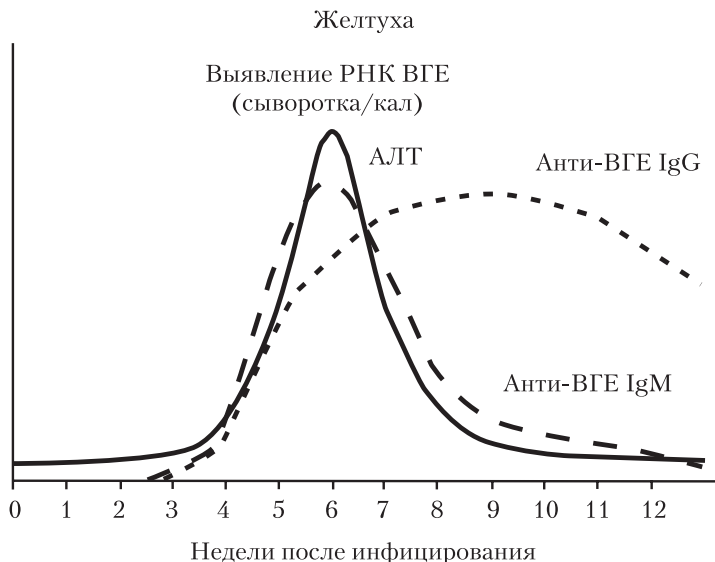


Рис. 8-10. Динамика маркёров вирусного гепатита Е

исчезают из крови в течение нескольких месяцев. Через 3 мес от начала заболевания АТ выявляют только у 50% пациентов, а через 6–7 мес — у 6–7% [Rose N.R. et al. 1997]. АТ класса IgG при ВГЕ обнаруживают в крови в разгар заболевания, в период выздоровления их количество достигает наивысших значений (обнаруживают у 93–95% больных). Наличие только АТ класса IgG нельзя считать подтверждением диагноза ВГЕ.

Динамика маркёров ВГЕ представлена на рис. 8-10.

Вирусный гепатит G

ВГГ — инфекционное заболевание с парентеральным механизмом заражения (в основном при гемотрансфузиях). Вирус ВГГ (HGV) относят к семейству *Flaviviridae*. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК. В настоящее время предполагают наличие не менее трёх генотипов и нескольких субтипов HGV, распределённых в соответствии с их географическим происхождением. Вирус содержит липидную оболочку, служащую препятствием для образования иммунных комплексов Аг–АТ во время персистенции вируса в организме человека. Клинические проявления заболевания по сравнению с другими формами вирусных гепатитов менее выражены. Только у 30–50% инфицированных ВГГ отмечают повышение активности трансаминаз в сыворотке крови.

Основным лабораторным маркёром ВГГ служит обнаружение в крови РНК вируса методом ПЦР. Для ретроспективной диагностики ВГГ можно использовать выявление специфических АТ класса IgG к белку оболочки E2 HGV в сыворотке крови.

Дифференциальная диагностика вирусных гепатитов

Клиническое применение маркёров для диагностики вирусных гепатитов, проведения дифференциальной диагностики между различными формами гепатитов, оценки стадии течения вирусных гепатитов суммированы в табл. 8-1 и 8-2.

Таблица 8-1. Клиническое применение маркёров гепатитов (наборы тестов)

Интерпретация результатов	Маркёры вирусного ВГВ								
	HB _s Ag	анти-HB _e Ag IgM	анти-HB _e Ag	анти-HB _s Ag	HB _e Ag	анти-HB _e	анти-HAV IgM	анти-HAV Total	анти-HCV
Дифференциальная диагностика острого гепатита	+	+					+		+
Мониторинг больных острым ВГВ	+	+	+	+	+	+			
Диагностика носительства HBV	+		+		+	+			
Мониторинг хронического ВГВ	+				+	+			
Обследование доноров крови	+								
Мониторинг вакцинации				+				+	+
Дородовый скрининг	+				+				+
Послеродовый мониторинг	+			+					+
Эпидемиологический скрининг	+		+	+				+	+

Таблица 8-2. Дифференциальная диагностика острых вирусных гепатитов (использование рекомендуемого набора маркёров)

Интерпретация результатов исследования	HB _s Ag	анти-HAV IgM	анти-HCV	анти-HB _e Ag IgM	Дополнительные маркёры
Ранний острый или хронический ВГВ	+				анти-HDV, HB _e Ag, анти-HB _e , анти-HB _s , анти-HB _s
Острый ВГВ	+			+	анти-HDV, HB _e Ag, анти-HB _e , анти-HB _s , анти-HB _s
Носительство HBV			+		
Острый или хронический ВГС			+		
Ранняя фаза острого ВГА		+			анти-HB _s
Острый или перенесённый ВГВ				+	анти-HB _s
Хронический ВГВ и острый или хронический ВГС	+		+		анти-HDV, анти-HB _e
Острый или перенесённый ВГВ и острый или хронический ВГС			+	+	анти-HDV, анти-HB _e , АЛТ, повторно анти-HCV

Периоды обнаружения в крови маркёров ВГВ при остром процессе

- HB_sAg — с инкубационного периода до периода ранней реконвалесценции (5,5–6 мес).
- HB_sAg обнаруживают в инкубационном и продромальном периодах (до 3,5 мес), его выявление свидетельствует о репликации вируса.
- АТ к HB_sAg появляются в острый период заболевания (3–4-й месяц) и сохраняются до нескольких лет.
- Анти- HB_e IgM появляются в продромальном периоде и сохраняются до периода реконвалесценции (со 2-го по 6-й месяц заболевания).
- Анти- HB_e IgG появляются в продромальном периоде и сохраняются на протяжении всей жизни (ведущий маркёр ВГВ);
- Анти- HB_s появляются в стадию поздней реконвалесценции (6-й месяц) и сохраняются до 5 лет.

Герпетическая инфекция

Герпетическую инфекцию вызывают вирусы, объединённые в семейство герпесвирусов. В настоящее время известно восемь типов вируса герпеса человека:

- вирус простого герпеса (ВПГ) типа 1 — вызывает лабиальный герпес, герпес кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетические энцефалиты;
- ВПГ-2 — вызывает генитальный и неонатальный герпес;
- вирус герпеса человека типа 3 — вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вызывает ветряную оспу и опоясывающий герпес;
- вирус герпеса человека типа 4 — вирус Эпштейна–Барр, вызывает инфекционный мононуклеоз, назофарингеальную карциному, лимфому Беркитта и др.;
- вирус герпеса человека типа 5 — цитомегаловирус (ЦМВ) человека, вызывает врождённые поражения ЦНС, ретинопатию, пневмонию;
- вирус герпеса человека тип 6 — лимфотропный вирус, предположительно этиологический агент синдрома хронической усталости;
- вирус герпеса человека тип 7 — лимфотропный вирус, предположительно этиологический агент синдрома хронической усталости;
- вирус герпеса человека тип 8 — саркома Капоши-ассоциированный вирус, вызывает саркому Капоши у ВИЧ-серонегативных людей и саркому Капоши, ассоциированную с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.

Вирусы простого герпеса типов 1 и 2

ВПГ-1 и ВПГ-2 относят к ДНК-вирусам. Они характеризуются разрушением заражённых клеток, относительно коротким репродуктивным циклом и способностью пребывать в латентной форме в ганглиях нервной системы. При инфицировании ВПГ человек пожизненно становится носителем вируса, в период обострения инфекции возможна его передача другим людям. Инкубационный период для герпетической инфекции составляет от 1 до 26 дней. Ранее считали, что ВПГ-1 вызывает преимущественно назолабиальный герпес, а ВПГ-2 — генитальный. В настоящее время установлено, что оба возбудителя вызывают герпетические поражения и той, и другой локализации. Генерализованный герпес чаще вызывает ВПГ-2.

Наиболее распространённым методом диагностики герпетической инфекции служит выявление АТ к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке крови.

АНТИТЕЛА К ВИРУСУ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА ТИПОВ 1 И 2 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Для определения АТ класса IgM и IgG к ВПГ-1 и 2 применяют метод ИФА. Оптимальное обследование включает определение АТ разных классов отдельно к ВПГ-1 и 2. АТ IgM в крови появляются на 2–3-й неделе острой инфекции, пик титров отмечают через 4–6 нед после развёртывания клинической картины заболевания. Реинфекция у лиц с существующими до этого АТ IgM не вызывает существенного изменения их титра даже при выраженной клинической картине. Содержание АТ этого вида снижается в крови в течение 2–3 мес после перенесённой инфекции. АТ IgG к ВПГ обнаруживают у 80–90% взрослых людей (более 90% лиц старше 40 лет имеют АТ), поэтому однократное определение титра АТ IgG в сыворотке крови не имеет клинического значения. Важно наблюдать за динамикой изменения уровня АТ (нарастание их титра или снижение). При острой инфекции или реактивации вируса выявляют нарастание содержания АТ IgG. АТ IgG сохраняются в крови более 1 года. Нарастание количества АТ IgM при исследовании парных сывороток, взятых с интервалом 7–10 сут, свидетельствует о первичной, а IgG — о рецидивирующей герпетической инфекции. При использовании метода ИФА для диагностики инфекции необходимо помнить, что среднее время сероконверсии (исчезновение АТ) для ВПГ-1 составляет 3,5 нед, а для ВПГ-2 — 3 нед. Чувствительность метода ИФА при исследовании АТ к ВПГ-1 составляет 91–96%, специфичность — 92–95%, при исследовании АТ к ВПГ-2 — 97–100% и 94–98% соответственно.

Определение содержания АТ к ВПГ-1 и 2 применяют для диагностики герпетической инфекции, в том числе при иммунодефицитных состояниях, ВИЧ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваниях.

Ветряная оспа

Ветряная оспа и опоясывающий герпес (лишай) — инфекционные болезни, вызываемые одним и тем же вирусом. Восприимчивость к ветряной оспе признана всеобщей, но главным образом страдают дети от 6 мес до 7 лет. В типичных случаях заболевания, то есть у большинства больных, диагностика заболевания основана на клинических данных. Для лабораторного подтверждения диагноза используют метод иммунофлюоресценции (обнаружение вируса в очагах), а для обнаружения АТ в сыворотке крови — РСК и ИФА.

Антитела IgM к вирусу ветряной оспы в сыворотке крови

АТ IgM к вирусу ветряной оспы в сыворотке крови в норме отсутствуют.

При использовании РСК АТ к вирусу ветряной оспы в сыворотке крови выявляют на 7–10-й день после появления сыпи, их количество достигает пика ко 2–3-й неделе. В пользу острой инфекции свидетельствует 4-кратный подъём титра АТ (чувствительность 50%).

Верифицировать диагноз можно, используя метод ИФА: с его помощью выявляют АТ классов IgM и IgG. АТ IgM начинают регистрировать в первые 5 дней после появления сыпи, они исчезают через несколько недель или месяцев. Определение АТ IgM к вирусу ветряной оспы применяют для диагностики острого периода ветряной оспы (чувствительность — 86,1%, специфичность — 98,9%).

АТ IgG появляются в период реконвалесценции и могут присутствовать в крови неопределённое время, диагностическим считают 4-кратное увеличение их титра.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз — общее системное лимфопролиферативное заболевание, чаще всего вызванное вирусом Эпштейна–Барр. *Toxoplasma gondii* и другие вирусы (ЦМВ, вирус иммунодефицита человека и вирус герпеса человека типа 6, признанный причиной внезапной экзантемы) могут вызывать клинически подобные заболевания. Эти же этиологические агенты предположительно могут обуславливать развитие синдрома хронической усталости.

Вирус Эпштейна–Барр — вирус из группы герпеса, обладает тропностью к В-лимфоцитам, длительно персистирует в клетках хозяина в виде латентной инфекции. Он широко распространён во всём мире. По структуре и размерам вирус Эпштейна–Барр неотличим от других герпесвирусов, но существенно отличается от них по антигенным свойствам. Вирус имеет мембранный Ag (МА — membrane antigen), ядерный Ag (EBNA — Epstein-Barris nucleic antigen) и Ag вирусного капсида (VCA — virus capsid antigen).

Заражение происходит при передаче вируса со слюной. Вирус Эпштейна–Барр при попадании в организм инфицирует фарингеальный эпителий, вызывая воспаление и лихорадку — типичные клинические признаки начала инфекционного мононуклеоза. Вирус строго лимфотропен, присоединяясь к С3α-рецептору клеточной мембраны В-лимфоцитов, он вызывает пролиферацию поликлональных В-лимфоцитов с соответствующим увеличением миндалин, системной лимфаденопатией и спленомегалией. В-лимфоциты трансформируются (приобретают способность к бесконечному делению), и при отсутствии адекватного клеточного иммунного ответа этот процесс может эволюционировать в явно злокачественный (например, при Х-сцепленном лимфопролиферативном синдроме). Если факторы клеточного иммунитета контролируют репликацию вируса Эпштейна–Барр в организме, то клинические симптомы инфекционного мононуклеоза постепенно исчезают.

Подобно другим герпесвирусам, вирус Эпштейна–Барр может сохранять в виде латентной инфекции (его ДНК содержится в ядре небольшого количества В-лимфоцитов). Эпизодическая асимптоматическая реактивация инфекции — обычное явление, около 20% здоровых молодых людей выделяют вирус Эпштейна–Барр со слюной. У лиц с повреждённым клеточным иммунитетом (например, при СПИДе, атаксии-телеангиэктазии, у реципиентов трансплантатов) может развиваться явная реактивная инфекция с волосатой лейкоплакией, интерстициальным пневмонитом или в виде моноклональной В-клеточной лимфомы. С вирусом Эпштейна–Барр связывают этиологию назофарингеальной карциномы и лимфомы Беркитта.

Одно из проявлений инфекционного мононуклеоза — появление в периферической крови атипичных лимфоцитов (до 10% общего количества лимфоцитов). Атипичные лимфоциты обнаруживают в крови с начала периода клинических проявлений инфекции. Их содержание в крови достигает пика к концу 2-й или началу 3-й недели и может держаться на таком уровне до 1,5–2 мес, полное исчезновение обычно происходит к началу 4-го месяца от начала заболевания. Наличие атипичных лимфоцитов — относительно нечувствительный признак инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, но имеет общую специфичность около 95%.

Пролиферация поликлональных В-лимфоцитов при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, генерирует большое количество разнообразных аутоантител в организме больного, таких как IgM-анти-*i* (холодовой агглютинины), ревматоидный фактор, антинуклеарные АТ. Большинство необычных Ig, появляющихся при инфекционном мононуклеозе, получили название гетерофильных АТ Пауля–Буннеля. Эти АТ относят к классу IgM, они имеют сродство к бараньим и лошадиным эритроцитам, не направлены к каким-либо Аг вируса Эпштейна–Барр. Гетерофильные АТ — случайный продукт В-лимфоидной пролиферации (вызванной вирусом Эпштейна–Барр), они появляются в первую неделю инфекционного мононуклеоза и постепенно исчезают при выздоровлении, их обычно не обнаруживают через 3–6 мес.

По мере того как начальная острая стадия инфекции переходит в латентную, во всех клетках в большом количестве появляются геномы вируса Эпштейна–Барр (уникальные Аг), а в окружающую среду выделяется ядерный Аг. В ответ на Аг происходит синтез специфических АТ — ценных маркёров стадии заболевания. Вскоре после инфицирования В-лимфоцитов обнаруживают ранний Аг (early antigen — EA) — белок, необходимый для репликации вируса Эпштейна–Барр (а не структурный вирусный компонент). К раннему Аг в организме больного синтезуются АТ классов IgM и IgG. Совместно с полным вирионом вируса Эпштейна–Барр появляются Аг вирусного капсида (VCA) и мембранный Аг (MA). По мере стихания инфекционного процесса небольшой процент инфицированных вирусом Эпштейна–Барр В-лимфоцитов избегает иммунной деструкции и сохраняет вирусный геном в латентной форме. Ядерный Аг (EBNA) вируса Эпштейна–Барр отвечает за его дупликацию и выживание.

Лабораторные исследования позволяют выявить АТ к различным Аг.

Антитела к вирусу Эпштейна–Барр в сыворотке крови

Из серологических методов диагностики заболевания наиболее распространена реакция Пауля–Буннеля (агглютинации), направленная на выявление гетерофильных АТ в сыворотке. Титр гетерофильных АТ 1:224 и выше в сыворотке крови больного признан диагностически значимым, подтверждающим диагноз инфекционного мононуклеоза. Гетерофильная агглютинация бывает положительной у 60% молодых лиц через 2 нед и у 90% — через 4 нед от начала клинических проявлений заболевания. Поэтому для диагностики инфекционного мононуклеоза необходимо проводить несколько исследований: на первой неделе заболевания (реакция может быть отрицательной) и через 1–2 нед (реакция может стать

положительной). Содержание гетерофильных АТ снижается по окончании острого периода инфекционного процесса, однако их титр можно определить в течение 9 мес после появления клинических симптомов. Реакция Пауля–Буннеля может превратиться из положительной в отрицательную, даже на фоне остаточных гематологических и клинических симптомов у пациента. Чувствительность метода у взрослых составляет 98%, специфичность — 99%. У детей с инфекционным мононуклеозом в возрасте до 2 лет гетерофильные АТ выявляют только у 30% больных, в возрасте 2–4 года — у 75%, старше 4 лет — более чем у 90%. Чувствительность метода у детей составляет менее 70%, специфичность — 20%. Снижение, а затем повторное повышение титра гетерофильных АТ может происходить в ответ на другую инфекцию (наиболее часто при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей). Реакция Пауля–Буннеля неспецифична для вируса Эпштейна–Барр. Титр гетерофильных АТ не даёт перекрёстной реакции и не коррелирует со специфическими АТ к вирусу Эпштейна–Барр, также нет корреляции с тяжестью течения заболевания. Тест бесполезен для диагностики хронической формы инфекционного мононуклеоза (положителен в среднем только у 10% пациентов).

Титры 1:56 и менее можно обнаружить у здоровых людей и у пациентов с другими заболеваниями (ревматоидным артритом, краснухой). Ложноположительные результаты теста встречаются очень редко.

В настоящее время для определения АТ к эритроцитам барана используют метод «одного пятна» (слайдовую агглютинацию), его применяют первоначально как скрининговый тест. По чувствительности он сопоставим с реакцией Пауля–Буннеля. Ложноположительными слайдовые тесты могут быть приблизительно в 2% исследований (при лейкозе, злокачественной лимфоме, малярии, краснухе, вирусных гепатитах, карциноме поджелудочной железы), а ложноотрицательными у взрослых — в 5–7% случаев.

Следует отметить, что спектр выпускаемых фирмами диагностических тест-систем, основанных на определении титра АТ, очень широк, поэтому необходимо ориентироваться на диагностический титр АТ, указанный в инструкции к тест-системам.

Если гетерофильные АТ не выявлены, а клиническая картина заболевания соответствует инфекционному мононуклеозу, необходимо исследовать сыворотку крови на специфические АТ классов IgM и IgG. Для выявления специфических АТ к вирусу Эпштейна–Барр используют методы непрямой иммунофлюоресценции (позволяют обнаруживать АТ к EA и VCA Ag), антикомplement-иммунофлюоресценции (обнаруживают АТ к EA, VCA и EBNA Ag) и ИФА.

АТ к EA Ag D компоненту (анти-EA-D) появляются ещё в скрытый период первичной инфекции и быстро исчезают с выздоровлением.

АТ к EA Ag R компоненту (анти-EA-R) можно обнаружить через 3–4 нед после клинических проявлений заболевания. Они сохраняются в сыворотке крови около года, часто выявляются при атипичных или затяжных течениях инфекционного мононуклеоза. Обычно эти АТ находят при лимфоме Беркитта.

АТ к VCA класса IgM (анти-VCA IgM) появляются очень рано, обычно до клинических симптомов, их обнаруживают в начале заболевания в 100% случаев. Высокие титры бывают на 1–6-й неделе от начала инфекции, они начинают снижаться с 3-й недели и обычно исчезают через 1–6 мес. Анти-VCA IgM почти всегда присутствуют в сыворотке при активной инфекции, поэтому метод их выявления очень чувствителен и специфичен для острого эпизода инфекционного мононуклеоза.

АТ к VCA класса IgG (анти-VCA IgG) могут появиться рано (на 1–4-й неделе), их количество достигает пика ко 2-му месяцу заболевания. В начале заболевания их обнаруживают в 100% случаев. Только у 20% пациентов выявляют 4-кратное увеличение титра при исследовании парных сывороток. Титр снижается при выздоровлении, но обнаруживается в течение нескольких лет после перенесённой инфекции, поэтому бесполезен для диагностики инфекционного мононуклеоза. Наличие анти-VCA IgG свидетельствует о состоянии после инфекции и иммунитете.

АТ к EBNA (анти-EBNA) появляются позже всех, редко присутствуют в острой фазе заболевания. Их содержание возрастает в период выздоровления (в течение 3–12 мес), они могут сохраняться в крови в течение многих лет после болезни. Отсутствие анти-EBNA при наличии анти-VCA IgM и анти-EA IgM свидетельствует о текущей инфекции. Обнаружение анти-EBNA после ранее негативной реакции свидетельствует о существующей инфекции. При использовании метода ИФА можно одновременно определить наличие анти-EBNA классов IgM и IgG. Если количество анти-EBNA IgM больше анти-EBNA IgG, следует вести речь об острой инфекции, при обратном соотношении — о ранее перенесённой.

В пользу острой первичной инфекции свидетельствует наличие одного или более перечисленных ниже признаков [Wallach J.M.D., 1996]:

- анти-VCA IgG (обнаруживают рано, а позже содержание снижается);
- высокий титр (более 1:320) или 4-кратный подъём титра анти-VCA IgG в течение болезни;
- преходящий подъём титра анти-EA-D (1:10 или более);
- ранний анти-VCA IgG без анти-EBNA, а позже — появление анти-EBNA.

Острая или первичная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, исключена, если титры анти-VCA IgG и анти-EBNA в сыворотке крови не изменяются при исследовании в динамике (в острый период и при выздоровлении).

Постоянное присутствие раннего Ag и анти-VCA IgG в высоких титрах указывает на хроническую фазу инфекции.

В табл. 8-3 приведены профили серологических тестов в различных стадиях инфекционного мононуклеоза.

Выявление АТ к вирусу Эпштейна–Барр применяют для диагностики инфекционного мононуклеоза и хронических инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барр.

АТ к вирусу Эпштейна–Барр можно выявить при следующих заболеваниях: вторичные иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ-инфекция, карцинома носоглотки, лимфома Беркитта, ЦМВ-инфекция, сифилис, болезнь Лайма, бруцеллёз и др.

Таблица 8-3. Серологические профили при инфекционном мононуклеозе [Rose N.R. et al. 1997]

Клинический статус	Характеристика антительного профиля					
	Гетерофильные АТ (качественный тест)	Специфические АТ				
		анти-VCA IgM	анти-VCA IgG	анти-EA-D IgG	анти-EA-R IgG	анти-EBNA IgG
Отрицательная реакция	Нет	<1:8	<1:10	<1:10	<1:10	<1:2,5
Неинфицированные	Нет	—	—	—	—	—
Острая первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз)	+	от 1:32 до 1:256	от 1:160 до 1:640	от 1:40 до 1:160	—	от отрицательного результата до 1:2,5
Свежая (текущая) первичная инфекция (инфекционный мононуклеоз)	±	от отрицательного результата до 1:32	от 1:320 до 1:1280	от 1:40 до 1:160	—	от 1:5 до 1:10
Отдалённое постинфекционное состояние	—	—	от 1:40 до 1:160	—	от отрицательного результата до 1:40	от 1:10 до 1:40
Реактивация инфекции у пациентов с иммуносупрессией	—	—	от 1:320 до 1:1280	—	от 1:80 до 1:320	от отрицательного результата до 1:160
Лимфома Беркитта	—	—	от 1:320 до 1:1280	—	от 1:80 до 1:320	от 1:10 до 1:80
Назофарингеальная карцинома	—	—	от 1:320 до 1:1280	от 1:40 до 1:160	—	от 1:20 до 1:160

Так как инфекционный мононуклеоз — системное лимфопролиферативное заболевание, развивающееся под действием ряда этиологических агентов, очень важно правильно построить тактику обследования таких па-



Рис. 8-11. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на инфекционный мононуклеоз.

циентов. На рис. 8-11 приведён алгоритм использования серологических тестов у больных с симптомами острого мононуклеоза.

Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВ-инфекция — вирусное заболевание преимущественно детей раннего возраста, характеризующееся многообразием клинической симптоматики и специфической морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. Возбудитель инфекции принадлежит к семейству *Herpesviridae* (вирус герпеса человека тип 5). Особенности ЦМВ: крупный ДНК-геном (диаметр нуклеокапсиды 100–120 нм), возможность репликации без повреждения клеток, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, резкое угнетение клеточного иммунитета. Как и другие вирусы этого семейства, ЦМВ способен вызывать персистентную и латентную инфекцию и реактивировать-

ся в условиях ослабления иммунитета. ЦМВ распространён повсеместно. От 0,5% до 2,5% новорождённых инфицируются им в период внутриутробного развития.

Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования ЦМВ. Заражение в ранние сроки беременности приводит в части случаев к внутриутробной гибели плода и выкидышам, мертворождениям, рождению детей с пороками развития (например, сужение лёгочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, гипоплазия лёгких, атрезия пищевода, аномалии строения почек и др.). При заражении в поздние сроки беременности пороки развития не формируются. Однако с первых дней после рождения у ребёнка выявляют желтуху, гепатоспленомегалию и геморрагический синдром. Отмечают поражение и других органов и систем: лёгких (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), ЖКТ (энтерит, колит, поликистоз поджелудочной железы), почек (нефрит).

При интранатальном и раннем постнатальном инфицировании клинические признаки заболевания выявляют в первые 1–2 мес после рождения.

ЦМВ поражает многие типы клеток крови и может персистировать в моноцитах, макрофагах, мегакариоцитах, что в части случаев приводит к тромбоцитопении.

Лабораторная диагностика ЦМВ-инфекции основана на выявлении специфических АТ в сыворотке крови инфицированных или ДНК вируса в биологических жидкостях организма (например, кровь, слюна, моча, эякулят, пунктаты печени, лимфатических узлов) методом ПЦР, а также Аг вируса в лимфоцитах мазка периферической крови методом непрямой иммунофлюоресценции (быстрый и чувствительный метод).

Антитела к цитомегаловирусу класса IgM и IgG в сыворотке крови

АТ IgM к ЦМВ в сыворотке крови в норме отсутствуют.

В серологической диагностике ЦМВ-инфекции используют много реакций, однако по-настоящему полезны те из них, которые могут выявить АТ, относимые к классам IgM и IgG. В последнее время наиболее широко применяют метод ИФА.

АТ к ЦМВ класса IgM появляются в течение 1–2 нед после начала заболевания и свидетельствуют о свежем инфицировании или реактивации латентной и персистентной инфекции. Однако следует иметь в виду, что у части больных повышения содержания АТ класса IgM может не происходить в течение первых 4 нед после начала заболевания. Повышенное содержание АТ класса IgM к ЦМВ может сохраняться в течение 12 мес у 24% пациентов. Наличие АТ IgM у беременных — показание для кордоцентеза и исследования крови плода на наличие АТ класса IgM. При наличии АТ IgM плод считают инфицированным. При врождённой ЦМВ-инфекции титр АТ IgM высокий, постепенно он снижается, на 2-м году жизни ребёнка они могут отсутствовать. При оценке результатов выявления АТ IgM следует учитывать, что наличие ревматоидного фактора может привести к ложноположительным результатам исследования.

АТ к ЦМВ класса IgG появляются через 2–4 нед после заражения, у переболевших сохраняются до 10 лет. О наличии инфекции свидетельствует

только 4-кратное и более увеличение титра АТ IgG при исследовании парных сывороток. Частота выявления АТ класса IgG может достигать 100% среди различных групп населения.

Группу наибольшего риска для ЦМВ-инфекции составляют лица с искусственной или естественной иммуносупрессией: ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов, тканей, клеток, онкологические больные.

Выявление АТ IgM и IgG к ЦМВ используют для диагностики острого периода ЦМВ-инфекции, в том числе при иммунодефицитных состояниях, ВИЧ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваниях и определении периода реконвалесценции ЦМВ-инфекции.

Корь

Возбудитель кори (*morbilla*) — относят к классу РНК-вирусов. Заболевают корью чаще дети дошкольного возраста. Однако лица, не болевшие корью, остаются высоко восприимчивыми к ней в течение всей жизни и могут заболеть в любом возрасте. Для экспресс-диагностики кори используют обнаружение Аг в клетках отделяемого носоглотки или кожи (из элементов сыпи) методом иммунофлюоресцентной микроскопии (в реакции применяя меченый флюорохромом коревой IgG). Дополнительным подтверждением инфекции может служить обнаружение многоядерных клеток в отделяемом носоглотки или мазках-отпечатках после окраски по Романовскому-Гимзе или Павловскому. Выявление АТ к возбудителю кори осуществляют в реакции торможения гемагглютинации (РТГА), РСК, РПГА и ИФА.

Антитела IgM и IgG к вирусу кори в сыворотке крови

АТ IgM к вирусу кори в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Серологические методы исследования применяют для подтверждения диагноза, особенно стёртых, атипичных форм. Наиболее часто используют РТГА и РСК. Специфическая диагностика ретроспективна, поскольку в этих реакциях учитывают нарастание титра АТ в парных сыворотках. Первую пробу крови берут не позже 3-го дня периода высыпаний, вторую — через 10–14 дней. Диагноз считают верифицированным только при нарастании титра АТ в 4 раза и более. При применении метода ИФА выявляют АТ классов IgM и IgG.

АТ IgM обнаруживают в острый период инфекции (в течение 6 дней после появления сыпи — у 80%, через 7 дней — у 95% пациентов), они достигают пика концентрации через 2–3 нед, держатся в течение 4 нед и затем постепенно исчезают (50% пациентов становятся серонегативными через 4 мес). АТ IgG появляются в период реконвалесценции, у переболевших сохраняются до 10 лет. Обнаружение АТ IgG в конце острого периода заболевания — прогностически благоприятный признак. Выявление в сыворотке крови АТ IgM или возрастание уровня АТ IgG в парных сыворотках более чем в 4 раза указывает на текущую инфекцию. Ложноположительные результаты определения АТ IgM можно получить при хроническом активном гепатите, СКВ, инфекционном мононуклеозе.

Определение титра АТ IgG применяют для ретроспективной диагностики кори и оценки напряжённости противокорьевого иммунитета.

Вирусный паротит

Возбудитель эпидемического паротита относят к миксовирусам. Эпидемическим паротитом чаще болеют дети 3–10 лет. Основной метод лабораторной диагностики эпидемического паротита — выявление АТ класса IgM к вирусу паротита в сыворотке крови.

Антитела IgM к вирусу паротита в сыворотке крови

АТ IgM к вирусу паротита в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Дети до 2 лет болеют эпидемическим паротитом редко, но затем заболеваемость возрастает и достигает пика к 5–9 годам. Диагностика эпидемического паротита основана на клинической картине заболевания. Серологическое подтверждение острой инфекции можно получить с помощью ИФА, позволяющего определять АТ класса IgM. АТ IgM появляются в острый период инфекции (на 2-й день заболевания их выявляют у 70% пациентов, к 5-му дню — у 100%) и сохраняются до 2 лет (у 50% пациентов — более 5 мес). Обнаружение в сыворотке крови АТ IgM или возрастание титра АТ IgG в парных сыворотках более чем в 4 раза (чувствительность 88%) указывает на текущую инфекцию.

РСК обладает меньшей чувствительностью и специфичностью. Для подтверждения диагноза необходимо проведение анализа парных сывороток. Нарастание титров в процессе заболевания в 4 раза и более считают диагностическим. При однократном исследовании диагностический титр составляет 1:80 и выше.

Краснуха

Краснуха (*rubeola*) — острое инфекционное антропонозное заболевание, передающееся воздушно-капельным путём. Возбудитель краснухи относят к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Вирионы содержат РНК. Для краснухи характерна зимне-весенняя сезонность заболеваемости. У 30–50% инфицированных краснуха протекает в бессимптомной форме.

У 15–50% женщин существует потенциальная опасность инфицирования краснухой во время беременности. Наибольшую опасность для потомства представляет наличие у беременных стёртых и латентных форм краснухи, сопровождающихся персистенцией возбудителя. Инфицирование плода вирусом краснухи в зависимости от срока беременности вызывает различные пороки его развития. При заражении женщины в первые 2 мес беременности у плода развиваются пороки сердца (открытый артериальный проток, стеноз лёгочной артерии и её ветвей, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки и др.), поражения органа зрения (катаракта, глаукома, ретинопатия). Инфицирование женщины на 3–4-м месяце беременности приводит к формированию пороков ЦНС (микроцефалия, паралич конечностей, нарушение психического развития) и поражению органа слуха (глухота, дефекты кортиева органа). Чем в более ранние сроки происходит заражение беременной, тем выше вероятность поражения плода и шире диапазон возможных аномалий развития. При заболевании женщины в первые 6 нед беременности частота врождённых аномалий у новорождённого составляет 56%, при инфицировании на 13–16-й неделе

беременности — 6–10%. После 16-й недели беременности вирус обычно не поражает плод.

Точный диагноз краснухи можно установить только посредством выделения и идентификации вируса либо на основании изменений титров специфических АТ. Для серологической диагностики используют ИФА.

Антитела класса IgM и IgG к вирусу краснухи в сыворотке крови

АТ IgM к вирусу краснухи в сыворотке крови в норме отсутствуют. Для АТ IgG диагностически значимыми считают значения более 35 МЕ/мл.

Для диагностики краснухи используют метод ИФА, позволяющий выявлять специфические АТ классов IgM и IgG. Динамика выявления АТ при использовании метода ИФА соответствует результатам РТГА. АТ IgM появляются в острый период инфекции: в первый день высыпаний — у 50% больных, через 5 дней — более чем у 90%, через 11–25 дней — у всех больных. Наличие специфических АТ класса IgM свидетельствует о недавно произошедшем заражении краснухой (в пределах 2 мес). Через 6 нед после высыпаний АТ класса IgM выявляют у 50% больных, однако в некоторых случаях они могут сохраняться до 1 года. При врождённой инфекции АТ IgM обнаруживают сразу после рождения, они сохраняются до 6 мес у 90–97% новорождённых (рис. 8-12). Ложноположительные результаты исследования АТ класса IgM могут быть получены у больных, инфицированных парвовирусом В19.

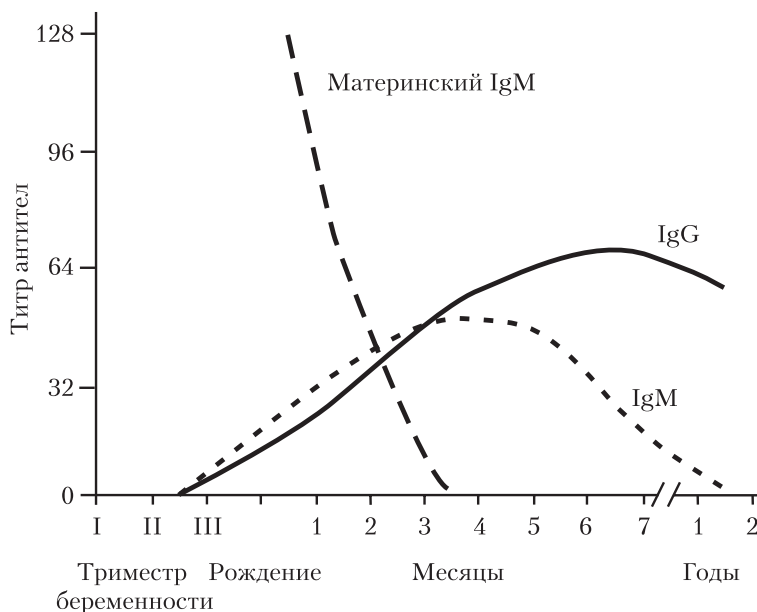


Рис. 8-12. Изменение спектра АТ при врождённой краснухе.

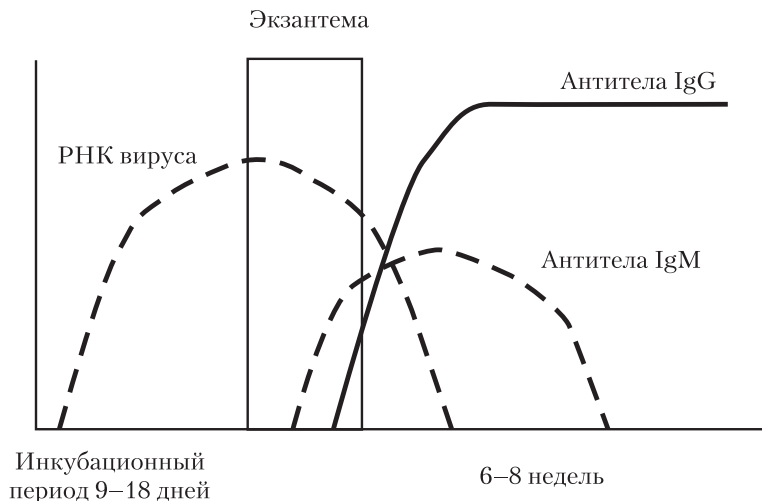


Рис. 8-13. Динамика основных маркёров краснухи.

Обнаружение АТ класса IgM используют для диагностики острого периода заболевания. После вакцинации АТ IgM обнаруживают через 15–25 дней в 60–80% случаев. При реинфекции содержание АТ IgM не повышается (необходимо исследовать динамику АТ IgG — 4-кратное увеличение титра в парных сыворотках подтверждает диагноз). Низкую концентрацию АТ IgM можно обнаружить при инфекционном мононуклеозе и других вирусных инфекциях (например, ЦМВ-инфекция, корь, герпетическая инфекция).

АТ класса IgG выявляют через 3 дня после появления высыпаний у 50% больных, через 8 дней — более чем у 90%, на 15–25-й день — почти у всех пациентов. У переболевших сохраняются АТ IgG до 10 лет и более. Определение титра АТ класса IgG используют также для оценки напряжённости поствакцинального иммунитета (появляются на 25–50-й день после вакцинации) и определения инфекции в анамнезе. Отсутствие АТ IgG у новорождённых исключает врождённую инфекцию. Динамика основных маркёров краснухи представлена на рис. 8-13.

При оценке вакцинации о её эффективности свидетельствуют значения для ИФА: содержание АТ класса IgG выше 15 МЕ/л.

Грипп

Возбудители гриппа относят к семейству ортомиксовирусов, роду *Influenzavirus*, включающему два вида вирусов гриппа: А и В. Вирусы гриппа содержат РНК и наружную оболочку, в которой размещены два Аг (гемагглютинин и нейраминидаза), способных менять свои свойства, особенно у вируса гриппа типа А. Для диагностики заболевания используют метод иммунофлюоресценции (прямой и непрямой), позволяющий выяв-

лять вирус гриппа в отделяемом из верхних дыхательных путей или мазках из носа (чувствительность — 58–100%, специфичность — 88–100%), а также выявление NP-Аг (нуклеопротеидного белка, ассоциированного с РНК) или М-протеина (основного белка вирусной частицы) вируса гриппа методом ИФА (чувствительность — 40–100%, специфичность — 52–100%).

Антитела к вирусу гриппа А и В в сыворотке крови

Для обнаружения АТ к вирусам гриппа применяют РСК или ИФА. При РСК исследование проводят в начале заболевания (1–2-й день) и через 5–7 дней, диагностическим считают нарастание титра АТ не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

Метод ИФА отличается большей чувствительностью (по сообщениям разных авторов, от 39% до 100%) и очень высокой специфичностью. Как и при РСК, для использования в диагностических целях ИФА необходимо сравнение содержания АТ в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и в конце заболевания.

Определение содержания АТ к вирусу гриппа А и В применяют для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряжённости поствакцинального иммунитета, диагностики гриппа А и В.

Парагрипп

Известно четыре типа вирусов парагриппа (1, 2, 3, 4), их относят к РНК-вирусам. Выделение вируса во внешнюю среду происходит в течение первой недели заболевания. Обнаружение вируса парагриппа в назофарингеальном отделяемом выполняют с помощью метода иммуофлюоресценции. Для выявления специфических АТ к вирусам в сыворотке крови используют РСК или ИФА.

Антитела к вирусу парагриппа типов 1, 2, 3 и 4 в сыворотке крови

При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5–7 дней, диагностическим считают нарастание титра АТ не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток. Однако даже при такой динамике АТ оценивать результаты исследования нужно с большой осторожностью, так как вирусы парагриппа и паротита имеют антигенное родство, поэтому возможно 4-кратное и более увеличение титра АТ к вирусам парагриппа у лиц после недавно перенесённого вирусного паротита.

По сравнению с РСК метод ИФА (позволяет выявлять АТ типов IgM и IgG) отличается большей чувствительностью (по данным разных авторов, от 49% до 94%). Однако, как и при РСК, для использования в диагностических целях ИФА необходимо сравнение титров АТ в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и в конце заболевания. Это обусловлено тем, что даже отдельное определение повышенного титра АТ IgM не позволяет однозначно подтвердить этиологический диагноз из-за гетерофильности этой группы АТ (дают перекрёстную реакцию с Аг других вирусов).

Определение АТ к вирусу парагриппа типов 1, 2, 3 и 4 применяется для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряжённости поствакцинального иммунитета, диагностики парагриппа.

Аденовирусная инфекция

В настоящее время у человека выделено более 40 серотипов аденовирусов. Аденовирусные заболевания широко распространены как в виде спорадических случаев, так и в виде вспышек. Чаще всего болеют дети. Для этиологической диагностики заболевания применяют метод иммунофлюоресценции, позволяющий обнаруживать вирус в назофарингеальном отделяемом (клетках эпителия). В последние годы разработан быстрый (время анализа составляет 15 мин) иммунохроматографический тест на слайдах для обнаружения аденовируса в кале, обладающий чувствительностью 99% и специфичностью 91,6%.

Антитела к аденовирусам в сыворотке крови

Для обнаружения АТ к аденовирусам используют РСК или ИФА.

При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5–7 дней, диагностически значимым считают нарастание титра АТ не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

Метод ИФА отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Как и при РСК, для использования в диагностических целях ИФА необходимо сравнение титров АТ в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и в конце заболевания.

Определение титров АТ к аденовирусам применяют для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряжённости поствакцинального иммунитета, диагностики аденовирусных инфекций.

Респираторно-синцитиальная инфекция

Респираторно-синцитиальным вирус относят к парамиксовирусам. Заболевание характеризуется преимущественным поражением органов дыхания (бронхиты, пневмонии). Респираторно-синцитиальным вирус — важнейший возбудитель респираторных заболеваний у детей младшего возраста и частая причина патологии нижних отделов дыхательных путей у новорождённых. Основным методом диагностики заболевания ранее служил метод иммунофлюоресценции (обнаружение вируса в назофарингеальном отделяемом). В последние годы разработан быстрый (время анализа составляет 10 мин) и простой в использовании иммунохроматографический тест на слайдах для обнаружения вируса в назофарингеальном отделяемом, обладающий сравнимой с методом иммунофлюоресценции чувствительностью (85,7%), но большей специфичностью (91,7%).

Антитела к респираторно-синцитиальному вирусу в сыворотке крови

Для выявления АТ к респираторно-синцитиальному вирусу применяют РСК или ИФА.

При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5–7 дней, диагностически значимым считают нарастание титра АТ не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток, но этот метод исследования менее чувствителен у детей в возрасте до 4 мес.

Метод ИФА отличается большей чувствительностью (70–100%). Как и при РСК, для использования в диагностических целях ИФА необходимо сравнение титров АТ в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и в конце заболевания. Повышенные значения титров АТ при однократном исследовании могут указывать на ранее перенесённую инфекцию. Повторная инфекция сопровождается повышением титра АТ при исследовании в динамике.

Коксаки-инфекция

Вирусы Коксаки представлены двумя группами: группа Коксаки А, включающая 23 сероварианта (А1–А22,4), и группа Коксаки В, включающая 6 серовариантов (В1–В6). Вирусы Коксаки А и В вызывают у человека полиомиелитоподобные заболевания, у 20–40% больных в возрасте до 20 лет инфекция осложняется миокардитом. Существует некоторая связь между серовариантом вируса и характером клинических проявлений инфекции. Так, вирус Коксаки А16 вызывает поражение слизистой оболочки рта, парезы конечностей, Коксаки А24 — острый геморрагический конъюнктивит, Коксаки от В1 до В5 — перикардиты, миокардиты и молниеносный энцефаломиокардит. Для диагностики Коксаки-инфекции используют серологические методы — РСК, РТГА и реакцию нейтрализации.

Антитела к вирусам Коксаки в сыворотке крови

При использовании РСК, РТГА и реакции нейтрализации выявляют АТ в сыворотке крови. Исследуют парные сыворотки в острый период инфекции и через 2–3 нед от начала болезни. В пользу инфекции свидетельствует увеличение титра АТ не менее чем в 4 раза. Следует отметить, что такие изменения титра удаётся выявить очень редко, поэтому оценка результатов исследований вызывает большие затруднения. РСК позволяет выявить специфические АТ отдельно к каждому сероварианту вируса Коксаки В (от В1 до В6).

Инфекционная эритема

Инфекционная эритема — заболевание, вызываемое парвовирусом В19 (В19V). Эту инфекцию ещё называют «пятая болезнь» в добавление к четырём хорошо известным TORCH-инфекциям (*toxoplasma*, *others*, *rubella*, *cytomegalovirus*, *herpes simplex* — токсоплазменная инфекция, краснуха, ЦМВ-инфекция, герпетическая инфекция). В зависимости от возраста пациента инфекционная эритема характеризуется различными симптомами: от эритематозной сыпи и лихорадки до тяжёлых форм артрита и лимфаденопатии. Инфекция передаётся воздушно-капельным путём (инкубационный период составляет около 7 дней), но инфицирование может произойти при переливании крови или через плаценту от беременной к плоду. Наиболее часто заболевают дети 4–11 лет, у взрослых инфекционная эритема протекает тяжело (особенно у женщин старше 30 лет). У беременных парвовирусная инфекция в I и II триместрах беременности вызывает водянку плода (в 5–10% случаев) и приводит к выкидышам и внутриутробной

гибели плода (в 9–13% случаев). Наибольший риск развития приведённых осложнений возникает при инфицировании в период между 10-й и 26-й неделями беременности.

Парвовирус В19 — односпиральный ДНК-содержащий вирус диаметром 18–24 нм, не имеющий оболочки. При инфицировании человека рецептором для парвовируса В19 становится Р-Аг, который экспрессируется на эритроцитах, эритрокариоцитах, мегакариоцитах, эндотелиальных клетках, клетках плаценты, печени и сердца плода. Органы и ткани, содержащие клетки с Р-рецептором, становятся мишенью для парвовируса, что во многом определяет специфику клинических проявлений инфекции. Частота Р-Аг среди коренных жителей Европы составляет 70–80%. Репликация парвовируса В19 происходит в эритрокариоцитах костного мозга в течение 21 дня. В отсутствие у человека Р-Аг инвазии и репликации вируса не происходит.

Во всех случаях инфицирования парвовирусом В19 развивается парциальная красноклеточная аплазия костного мозга. Аплазия костного мозга приводит к снижению количества эритроцитов и концентрации Нб в крови, ретикулоцитопении и анемии, выраженность которой зависит от степени аплазии. Обычно гематологические показатели крови нормализуются в течение 10 дней после исчезновения лихорадки, в отдельных случаях признаки анемии могут сохраняться до 4 нед. Количество тромбоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов также снижается. В дальнейшем анемия полностью компенсируется за счёт образования новых эритроцитов. После перенесённой инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный АТ класса IgG. У лиц с иммунодефицитом, вне зависимости от его причины, наиболее часто отмечают персистирование вируса (постоянное присутствие ДНК вируса в тканях или крови), так как синтез АТ к вирусу В19 у них нарушен.

Для диагностики парвовирусной инфекции определяют АТ классов IgM и IgG в сыворотке крови методом ИФА.

Антитела к парвовирусу В19 в сыворотке крови

АТ IgM выявляют у 90% больных через 4–7 дней после клинических проявлений заболевания. Количество АТ постепенно нарастает достигая максимума к 4–5-й неделе, а затем снижается. АТ IgM могут сохраняться в крови в течение 4–6 мес после перенесённого заболевания. Обнаружение АТ IgM к парвовирусу В19 в сыворотке крови в острый период заболевания, а тем более нарастание титра АТ (как и его снижение в ранние сроки после перенесённой инфекции) при исследовании парных сывороток, подтверждают диагноз инфекционной эритемы (чувствительность — 97,6%, специфичность — 97%). Беременным, подверженным риску инфицирования парвовирусом В19, показано периодическое исследование крови на АТ IgM и АФП, а также проведение ультразвукового сканирования с целью своевременного выявления водянки плода.

АТ IgG обнаруживают в крови через 7–10 дней после появления симптомов заболевания, их титр достигает максимума через 4–5 нед и остаётся повышенным в течение многих лет. При исследовании АТ IgG только нарастание титра АТ не менее чем в 4 раза свидетельствует в пользу пар-

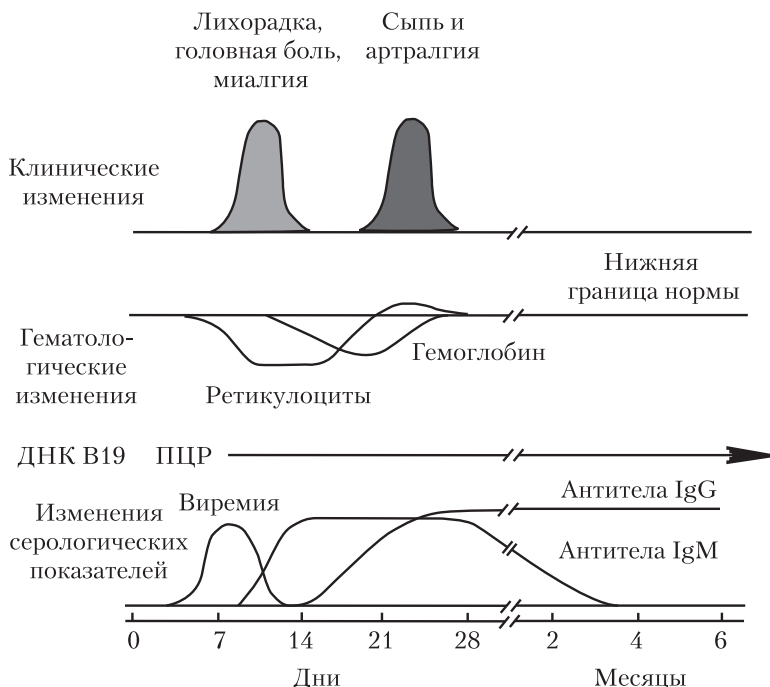


Рис. 8-14. Динамика клинической картины инфекционной эритемы, появления ДНК парвовируса и АТ в крови.

вовирусной инфекции (диагностическая чувствительность — 94%, специфичность — 86%), так как у 50–70% взрослого здорового населения можно выявить АТ этого класса. Присутствие АТ IgG указывает на наличие иммунитета к инфекции. При использовании в диагностических наборах рекомбинантного VP2 капсидного Аг диагностическая чувствительность определения АТ IgG составляет 98,9%, специфичность — 100%.

Динамика клинической картины инфекционной эритемы, появления ДНК парвовируса В19 и АТ в крови представлена на рис. 8-14.

Бактериальные инфекции

Инфекции, вызванные бактериями, относятся к наиболее распространенным заболеваниям человека. Клиническим, микробиологическим и серологическим исследованиям принадлежит важная роль в диагностике бактериальных инфекций. Наиболее часто бактерии вызывают гнойно-воспалительные заболевания человека.

Инфекции, вызываемые стрептококками А, В, С, D, F, G

Стрептококки относят к самым распространённым возбудителям бактериальных инфекций у человека. На основании антигенных различий большую часть стрептококков, выделенных от человека, относят к группам А, В, С, D, F, G.

Стрептококки группы А имеют исключительно важное значение, поскольку часто вызывают инфекционные заболевания у человека и играют существенную роль в развитии ревматизма и гломерулонефрита.

Стрептококки группы В часто заселяют женские половые пути и слизистые оболочки глотки и прямой кишки.

Стрептококки групп С и G относят к комменсалам, однако в отдельных случаях они способны вызывать фарингиты.

Стрептококки группы D часто становятся причиной инфекций мочевых путей у больных со структурными аномалиями и более чем в 10% случаев — этиологическим фактором бактериального эндокардита.

Основной метод диагностики стрептококковой инфекции — бактериологический. В последнее время разработаны слайдовые экспресс-тесты (ответ можно получить в течение 10 мин) на основе метода иммунохроматографии (чувствительность — 97%, специфичность — 95%), позволяющие выявлять Ag β-гемолитического стрептококка группы А в смывах из носоглотки и β-гемолитических стрептококков группы В — в отделяемом из влагалища. Серологическая диагностика основана на выявлении титра АТ к полисахариду стрептококка группы А методом ИФА, а также АСЛО в сыворотке крови больного.

АНТИТЕЛА К СРЕПТОКОККАМ А, В, С, D, F, G В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Титр АТ к стрептококку в норме в сыворотке крови составляет 12–166 ЕД.

АТ к полисахариду стрептококка группы А (group-specific polysaccharide — anti-A-СНО) появляются в первую неделю инфекции, их титр быстро нарастает, достигая пика к 3–4-й неделе заболевания. Диагностическим считают нарастание титра АТ через 10–14 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток. Следует иметь в виду, что даже активная стрептококковая инфекция вызывает повышение титра АТ в 4 раза только у 70–80% пациентов. Тест на АТ к полисахариду стрептококка группы А обычно используют как дополнение к выявлению АСЛО и АТ к дезоксирибонуклеазе В у пациентов с ревматической лихорадкой. Существует высоко специфическая корреляция между постоянным содержанием anti-A-СНО в сыворотке крови и активностью ревматического кардита. При эффективном лечении содержание anti-A-СНО снижается на несколько месяцев позже других маркёров стрептококковой инфекции.

Для диагностики стрептококковой инфекции, вызываемой другими группами стрептококков, используют метод ИФА, позволяющий выявлять специфические АТ к карбогидратам стенки бактерий, в основном групп С и G. Однако эти исследования не получили широкого распространения.

Изменение титра АТ к стрептококкам при различных заболеваниях представлено в табл. 8-4.

Таблица 8-4. Титр АТ к стрептококкам при различных заболеваниях [Wallach J.M.D., 1996]

Заболевания	Титр АТ, ЕД
Активная ревматическая лихорадка	500–5000
Неактивная ревматическая лихорадка	12–250
Ревматоидный артрит	12–250
Острый гломерулонефрит	500–5000
Стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей	100–333
Коллагенозы	12–250

Определение АТ к стрептококкам применяют для диагностики стрептококковой инфекции при следующих заболеваниях:

- катаральная, лакунарная, фолликулярная ангина;
- рожа, скарлатина, гломерулонефрит, ревматизм;
- септические состояния;
- хронические воспалительные заболевания лёгких.

Инфекции, вызываемые стафилококками

Стафилококк — один из наиболее часто встречающихся микроорганизмов, у человека преимущественно вызывает гнойные заболевания и осложнения при соматических и хирургических заболеваниях. Ведущий метод диагностики заболеваний, вызываемых стафилококком, — бактериологический. Серологическая диагностика направлена на выявление титра АТ к стафилококкам в сыворотке крови больного.

АНТИТЕЛА К СТАФИЛОКОККАМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Из серологических методов диагностики гнойно-септических заболеваний применяют реакцию прямой гемагглютинации и ИФА. Диагностическим считают нарастание титра АТ через 7–10 сут при исследовании парных сывороток. Однократное исследование диагностического значения не имеет, так как практически у 100% взрослых в сыворотке присутствуют АТ к стафилококкам.

Определение АТ к стафилококкам применяют для диагностики гнойно-септических процессов, вызванных золотистым стафилококком, при следующих заболеваниях:

- воспалительные заболевания лёгких;
- флегмоны, абсцессы, фурункулёз, ангина;
- перитонит, сепсис, пиелонефрит;
- стафилококковые пищевые отравления.

Инфекции, вызываемые пневмококком

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) чаще всего становится возбудителем пневмонии. У маленьких детей он может вызывать менингит, а у взрослых изредка сепсис. Лабораторная диагностика пневмококковых инфекций базируется в основном на бактериоскопическом (обнаружение в мазках, окрашенных по Граму и Романовскому–Гимзе, грамположительных дип-

локококков с капсулой более 10 пар в поле зрения) и бактериологическом (культуральный рост пневмококков в разведении 10^5 мкл/мл и выше) исследованиях, серологическая диагностика играет вспомогательную роль.

АНТИТЕЛА К ПНЕВМОКОККУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Серологическая диагностика направлена на выявление титра антикапсулярных АТ в сыворотке крови больного. Диагностическим считают нарастание титра АТ через 7–10 сут при исследовании парных сывороток.

Определение АТ к пневмококку применяют для диагностики пневмококковой инфекции при воспалительных заболеваниях лёгких, серозных и гнойных менингитах.

Методы РИА и ИФА можно использовать для подбора пациентов к вакцинации против *Streptococcus pneumoniae* и оценки её эффективности.

Инфекции, вызываемые гемофильной палочкой

Палочка инфлюэнцы (*Haemophilus influenzae*) инфицирует только людей и локализуется, прежде всего, в верхних дыхательных путях. За последние 30–45 лет заболеваемость системными формами инфекции, вызываемой палочкой инфлюэнцы типа b, увеличилась в 4 раза, причём чаще стали распознавать случаи поражения у взрослых. Выделение палочки инфлюэнцы при бактериологических посевах из носоглотки диагностического значения не имеет из-за широкого распространения носительства палочки среди здоровых людей (у 90%). Для диагностики инфекции исследуют кровь, мочу, плевральную и суставную жидкости, ликвор и др.

АНТИТЕЛА К ГЕМОФИЛЬНОЙ ПАЛОЧКЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Для серологической диагностики заболеваний, вызванных палочкой инфлюэнцы, используют реакции агглютинации и преципитации. Определение АТ к гемофильной палочке в сыворотке — ретроспективный метод диагностики заболевания, так как необходимо исследовать сыворотку в первую неделю заболевания и через 10–14 сут. Диагностическим считают нарастание титра АТ через 10–14 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

Определение АТ к гемофильной палочке применяют для диагностики инфекций при следующих заболеваниях:

- хронические гнойные воспалительные заболевания лёгких (бронхоэктатическая болезнь, абсцесс лёгкого, пневмония);
- менингиты;
- септические артриты, целлюлиты, эпиглоттит.

Методы РИА и ИФА можно использовать для подбора пациентов к вакцинации против палочки инфлюэнцы типа b и оценки её эффективности.

Менингококковая инфекция

Возбудитель менингококковой инфекции — грамотрицательный диплококк *Neisseria meningitis*. Выделяют пять серологических типов менингококка: А, В, С, D и Е. В период эпидемий преобладает тип А, во внеэпидемический период — тип В. В диагностике менингококковой инфекции главное место занимает бактериологический метод исследования. Однако

культивирование менигококков и выделение их в чистой культуре удаётся лишь в 30–40% случаев. В связи с этим для диагностики используют серологические методы — выявление Аг *Neisseria meningitis* в ликворе или АТ в сыворотке крови. Для обнаружения АТ применяют ряд методов, наиболее чувствительны и информативны из них — РПГА и ИФА, в них в качестве Аг используют группоспецифические полисахариды.

АНТИТЕЛА К МЕНИНГОКОККУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к менингококку для РПГА — 1:40 (1:20 у детей до 1 года) и выше.

Исследуют сыворотку крови больного на 1–3-й день от начала заболевания и на 7–10-й день. Диагностическим считают нарастание титра АТ через 7–10 сут не менее чем в 4 раза. Обычно с 5–6-го дня заболевания титры АТ, выявляемых в РПГА, достигают 1:200 и выше.

Выявление АТ к менингококку применяют для диагностики менингококковой инфекции при бактериальных и серозных менингитах, а также при уретритах.

АНТИГЕНЫ *NEISSERIA MENINGITIS* В ЛИКВОРЕ

Большое значение для ранней диагностики менингококковой инфекции имеет исследование ликвора у пациентов с менингеальной симптоматикой для выявления Аг *Neisseria meningitis*. Для этих целей в настоящее время выпускают множество диагностических тест-систем. В основе тест-систем лежит латекс-тест. При наличии Аг менингококков в ликворе латекс-тест становится положительным, результат можно получить в течение 15–30 мин (чувствительность и специфичность — около 90%).

Диагностические тесты, в основе которых лежит метод ИФА для выявления Аг менингококков в ликворе, обладают большей чувствительностью (более 80%) и специфичностью (более 95%), чем латекс-тесты.

Бруцеллёз

Возбудители бруцеллёза — бруцеллы, мелкие неподвижные грамотрицательные бактерии. При постановке диагноза бруцеллёза полученные клинико-эпидемиологические данные необходимо подтверждать лабораторно. С этой целью используют бактериологический и серологический методы исследования. При остром бруцеллёзе положительный результат исследования гемокультуры получают в 10–30% случаев (в 62–90%, если возбудитель — *Brucella melitensis*, в 5–15%, если — *Brucella abortus*). Культура ликвора бывает положительной у 45% пациентов с менингитом. При посевах крови, костного мозга, мочи культуру бруцелл можно получить через 5–10 сут, а в части случаев — через 20–30 сут. В связи с этим для диагностики бруцеллёза широкое распространение получили серологические методы.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ БРУЦЕЛЛЁЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ к возбудителю бруцеллёза в крови отсутствуют.

Диагностический титр при реакции агглютинации — 1:160 и выше.

Самым надёжным серологическим тестом определения АТ к возбудителю бруцеллёза в сыворотке крови служит стандартный тест пробирочной аг-

агглютинации (реакция Райта), с помощью него определяют содержание АТ, реагирующих главным образом с липополисахаридными Аг бруцелл. Увеличение титров АТ в 4 раза и более в пробах сыворотки крови, полученных с интервалом 1–4 нед, позволяет идентифицировать этиологический фактор заболевания. У большинства больных титры специфических АТ повышаются на 3–5-й день от начала заболевания. Достоверным считают титр АТ не менее 1:160 с последующим его нарастанием. Повышенный титр АТ выявляют у 97% больных в первые 3 нед заболевания. Наиболее высокий титр АТ отмечают обычно через 1–2 мес от начала заболевания, в дальнейшем он начинает быстро снижаться. Стандартный тест пробирочной агглютинации выявляет АТ к *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis*, но не к *B. canis*. Повышенный титр АТ может сохраняться у 5–7% пациентов в течение 2 лет после перенесённой инфекции. Поэтому реакцию Райта нельзя использовать для дифференциальной диагностики бруцеллёза с другими инфекционными заболеваниями при наличии в анамнезе бруцеллёза в течение 2 последних лет. Причиной ложноположительных результатов могут быть проведение кожной пробы на бруцеллёз, вакцинация против холеры, а также инфекции, вызванные холерным вибрионом, иерсиниями, *Francisella tularensis*. В части случаев возможны ложноотрицательные результаты реакции агглютинации у больных бруцеллёзом, что объясняется эффектом прозоны, или так называемым блокированием АТ. При хронических локализованных формах бруцеллёза титры могут быть отрицательными или ниже 1:160. На фоне проводимого лечения титры АТ класса IgG быстро снижаются и в течение года приближаются к нулю. При рецидивах уровень АТ IgG снова повышается. Наличие однократного повышения титра АТ IgG более 1:160 — надёжное объективное указание на текущую или недавно перенесённую инфекцию. После лечения и выписки больного из стационара рекомендуют проведение серологических исследований в течение первого года через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 мес, а в течение второго года — ежеквартально.

РПГА более чувствительна и специфична для обнаружения бруцеллёзных АТ в сыворотке крови. Нередко геагглютинины выявляют в тех случаях, когда реакция агглютинации даёт отрицательный или сомнительный результат.

РСК позволяет выявлять комплементсвязывающие АТ к бруцеллам, появляющиеся в крови позже агглютининов. Максимальные титры АТ в РСК регистрируют к 4-му месяцу заболевания, в дальнейшем их титр снижается, но в небольшом количестве их обнаруживают в течение 1 года. Существенных преимуществ РСК по сравнению с реакцией агглютинации не имеет.

Сальмонеллёзная инфекция

Описано более 2200 серологических вариантов сальмонелл, из них у человека — более 700. Наиболее часто встречаются следующие сальмонеллы: *Salmonella typhimurium*, *Salmonella heidelberg*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella anatum*, *Salmonella derby*, *Salmonella london*, *Salmonella panama*, *Salmonella newport*. Ежегодно 20–35% изолятов приходится на *Salmonella typhimurium*.

Бактериологическое исследование крови, кала и мочи — основной метод диагностики сальмонеллёзной инфекции. Посевы крови дают положительный результат на протяжении первых 10 дней лихорадки или при наличии рецидива у 90% пациентов, менее чем у 30% — после 3 нед течения заболевания. Положительную культуру при посеве кала получают на протяжении

от 10 дней до 4–5 нед менее чем в 50% случаев. Обнаружение сальмонелл в кале через 4 мес после перенесённого заболевания и позже (встречают у 3% пациентов), свидетельствует о бактерионосительстве. При посевах мочи положительные результаты получают на протяжении 2–3 нед у 25% пациентов, даже если культура крови негативна. Возможности бактериологического и серологического методов для диагностики сальмонеллёзной инфекции представлены на рис. 8-15.

Антигенная структура сальмонелл сложна. Она содержит О- и Н-Аг:

- О-Аг связан с соматической субстанцией клетки, термостабилен, один из его компонентов — Vi-Аг;

- Н-Аг имеет жгутиковый аппарат, термолабилен.

Различия в строении О-Аг позволили выделить серологические группы сальмонелл: А, В, С, D, Е и др. На основании различий в строении Н-Аг внутри каждой группы установлены серологические варианты. Среди серологических методов диагностики до последнего времени широко применяли реакцию Видалья, в последние годы она постепенно утрачивает своё значение.

На основании антигенной структуры, присущей различным видам сальмонелл, разработаны О- и Н-монодиагностикумы, позволяющие установить серологический вариант сальмонелл. Первоначально исследуют сыворотку в РПГА с комплексным препаратом эритроцитарного сальмонеллёзно-

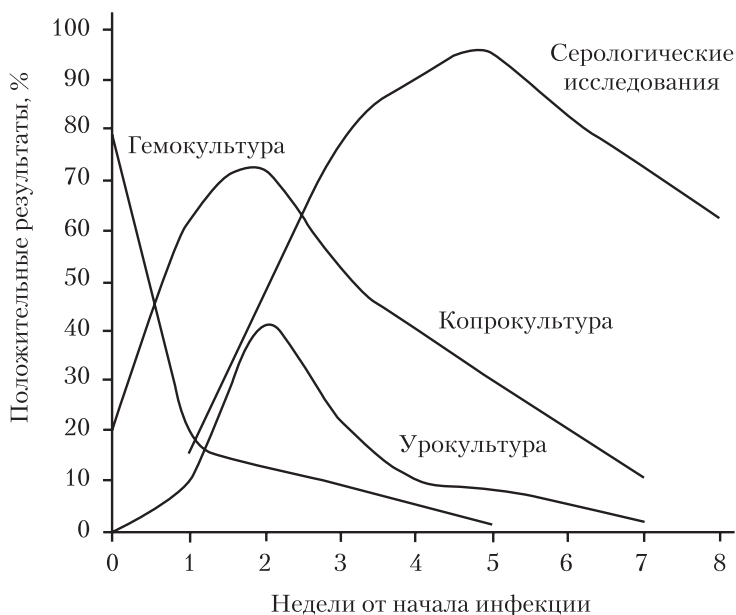


Рис. 8-15. Возможности бактериологического и серологического методов для диагностики сальмонеллёзной инфекции.

го диагностикума, содержащего О-Аг. Далее при наличии агглютинации с комплексным диагностикумом РПГА ставят с препаратами групп А (1, 2, 12), В (1, 4, 12), С1 (6, 7), С2 (6, 8), Д (1, 9, 12) и Е (3, 10). В табл. 8-5 представлена антигенная характеристика сальмонелл, на основании которой осуществляют диагностику серологических вариантов сальмонелл.

Таблица 8-5. Антигенная характеристика сальмонелл

Группа	Сальмонеллы	Антигены	
		Соматические — О	Жгутиковые — Н (специфические)
A	<i>Salmonella paratyphi A</i>	1, 2, 12	a
B	<i>Salmonella paratyphi B</i>	1, 4, 5, 12	b
	<i>Salmonella typhimurium</i>	1, 4, 5, 12	i
	<i>Salmonella heidelberg</i>	4, 5, 12	r
	<i>Salmonella derby</i>	1, 4, 12	f, g
C1	<i>Salmonella paratyphi C</i>	6, 7, Vi	c
	<i>Salmonella choleraesuis</i>	6, 7,	c
	<i>Salmonella newport</i>	6, 8	e, h
	<i>Salmonella typhi</i>	9, 12, Vi	d
D1	<i>Salmonella enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m
	<i>Salmonella anatum</i>	3, 10	e, h
E1	<i>Salmonella london</i>	3, 10	l, v

Титр АТ к Н-Аг в сыворотке крови больных с сальмонеллёзами очень variabelен, может давать неспецифическую реакцию с другими инфекциями; поэтому его определение мало полезно для диагностики заболевания.

Vi-АТ в инфекционном процессе не придают диагностического и прогностического значения. Иначе обстоит дело с выявлением Vi-АТ у бактерионосителей. Большая резистентность содержащих Vi-Аг сальмонелл к защитным механизмам человека обуславливает более длительное носительство этих форм (Vi-форм) сальмонелл, вследствие чего в крови таких пациентов обнаруживают Vi-АТ. Vi-АТ — прямое доказательство носительства.

АНТИТЕЛА К САЛЬМОНЕЛЛАМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к сальмонеллам в сыворотке крови при РПГА — 1:200 (1:100 у детей до 1 года) и выше; при реакции агглютинации (реакция Видала) — 1:40 (1:20 у детей до 1 года) и выше.

В настоящее время для выявления АТ к сальмонеллам (к О-Аг) наиболее широко используют РПГА и ИФА, они более чувствительны по сравнению с реакцией Видала и дают положительные результаты с 5-го дня заболевания (реакция Видала — на 7–8-й день). АТ у больных брюшным тифом, паратифом или другими серологическими типами сальмонелл появляются в крови уже к 4-му дню болезни и резко нарастают к 8–10-му дню. Их количество ещё более увеличивается на 2–3-й неделе заболевания. У взрослых и старших детей РПГА даёт подтверждение диагноза сальмонеллёза

в 80–95% случаев уже в конце первой недели заболевания. У детей первого года жизни (особенно до 6 мес) РПГА с сальмонеллёзным диагностикомом оказывается отрицательной на протяжении всего заболевания. В первые месяцы после выздоровления исследование АТ к сальмонеллам может служить для целей ретроспективной диагностики. Однако необходимо учитывать индивидуальные отклонения от нормального цикла иммуногенеза и изложенной динамики изменения титра АТ. В ослабленном организме со сниженной реактивностью слабо и медленно синтезируются АТ. Интеркуррентные заболевания также могут задерживать их формирование. Раннее лечение хлорамфениколом или ампициллином может привести к снижению титра АТ или их отсутствию. Поэтому титр АТ менее 1:200 не позволяет исключить заболевание, чрезвычайно важно исследовать титр АТ в динамике — в начале заболевания и через 10–14 сут. Нарастание титра АТ через 10–14 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток свидетельствует об инфекционном процессе.

При использовании реакции Видаль диагностически значимым считают титр от $\geq 1:40$ до $\geq 1:160$ в зависимости от географической области и лаборатории. При использовании точки разделения 1:160 для диагностики инфекции чувствительность метода составляет 46%, специфичность — 98%; 1:80 даёт чувствительность 66%, специфичность — 94%; при 1:40 чувствительность — 90%, специфичность — 85% [Rose N.R. et al. 1997].

Туберкулёз

Возбудитель туберкулёза — *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулёз — широко распространённая инфекция. Основной метод её диагностики — бактериологическое исследование (чувствительность — 80–85% при активных лёгочных формах, 7–10% — при туберкулёзе почек). Однако микобактерии очень медленно растут на питательных средах, для получения даже предварительного ответа при бактериологическом исследовании необходимо 3 нед, что не устраивает клиницистов. В таких случаях до получения ответа результатов бактериологического исследования используют серологические методы диагностики.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ ТУБЕРКУЛЁЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к возбудителю туберкулёза в сыворотке крови — выше 1:8.

Определение АТ к возбудителю туберкулёза в сыворотке крови — новый и очень перспективный метод серологической диагностики туберкулёза. Применяемый в настоящее время бактериологический метод выделения микобактерий туберкулёза требует значительных временных затрат (от 4 до 8 нед) и весьма эффективен в основном при лёгочных формах туберкулёза. Использование серологических методов диагностики, в частности ИФА, позволяет значительно сократить время лабораторного подтверждения клинического диагноза, активно применять его для диагностики внелёгочных форм туберкулёза, особенно ценен метод для диагностики туберкулёза у детей (трудности со сбором мокроты, множественные рентгенологические исследования). Чувствительность метода ИФА для диагностики активных форм туберкулёза независимо от локализации составляет 75%, а специфичность — 93%.

Для обнаружения АТ к возбудителю туберкулёза классов IgA и IgG разработаны слайдовые экспресс-тесты (анализ готов в течение 10 мин) на основе иммунохроматографического метода, его чувствительность составляет 350 МЕ/мл (IgA и IgG).

Вместе с тем следует подчеркнуть, что определение АТ к возбудителю туберкулёза в сыворотке крови позволяет сформировать лишь должную медицинскую настороженность клинициста в отношении туберкулёзной инфекции (туберкулёз органов дыхания, внелёгочный, мочеполовой, костно-суставной туберкулёз), оценки напряжённости поствакцинального иммунитета. Этот метод нельзя использовать в качестве единственного обоснования для подтверждения диагноза.

Дифтерия

Возбудитель дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*, был выделен в чистом виде Лёффлером в 1884 г. *Corynebacterium diphtheriae* отличается полиморфизмом. В последние годы отмечают резкий рост заболеваемости дифтерией. Диагностика дифтерии основана на клинических и эпидемиологических данных. Для подтверждения диагноза используют бактериологический метод исследования, направленный на выявление этиологического фактора — палочки Лёффлера. Возбудитель дифтерии можно выделить через 8–12 ч в том случае, если больной не принимал антибактериальных препаратов. Однако следует учитывать, что при лечении антибиотиками (особенно пенициллином или эритромицином) до взятия материала на бактериологическое исследование роста бактерий можно не получить в течение 5 дней (либо роста не бывает совсем). В этих случаях используют серологические методы диагностики.

АНТИТЕЛА К ДИФТЕРИЙНОМУ ТОКСИНУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Из серологических методов используют реакцию непрямой гемагглютинации и ИФА. Определяют титр АТ к дифтерийному токсину в начале заболевания (1–3-й день) и через 7–10 сут, диагностическим считают нарастание титра АТ не менее чем в 4 раза. РПГА отличается высокой чувствительностью и специфичностью. В последние годы на смену РПГА приходит метод ИФА, обладающий ещё большими чувствительностью и специфичностью.

При выявлении контингента для проведения вакцинации определяют титр АТ до вакцинации, если он низкий или АТ отсутствуют, пациентам показано вакцинация, о её эффективности судят по нарастанию титра АТ после вакцинации. Главная цель активной иммунизации — выработка специфического иммунитета. Анатоксин служит непреодолимым барьером для дифтерийного токсина и защищает организм от интоксикации. При подборе контингента для вакцинации необходимо руководствоваться критериями, приведёнными в табл. 8-6 [Goldman L., Bennett J.C., 2000].

Определение титра АТ к дифтерийному токсину необходимо для диагностики дифтерийной инфекции, оценки напряжённости иммунитета у обследуемых, оценки эффективности вакцинации дифтерийной вакциной.

Таблица 8-6. Титры антитоксических АТ, характеризующих степень восприимчивости к дифтерии

Титр АТ, МЕ/мл	Интерпретация результата
Менее 0,01	Обследуемый восприимчив к дифтерии
0,01	Минимальный уровень циркулирующих АТ, обеспечивающий некоторую защиту
0,01–0,09	Уровни циркулирующих АТ, обеспечивающие некоторую защиту
0,1	Защитный уровень циркулирующих АТ
≥1,0	Уровень антитоксина, обеспечивающий стойкую длительную невосприимчивость к дифтерии

Коклюш

Возбудитель коклюша — *Bordetella pertussis*, короткая палочка с закруглёнными концами, грамотрицательная, неподвижная. Чаще болеют дети до 5 лет, у взрослых болезнь нередко протекает атипично. Основным методом лабораторной диагностики — бактериологический (выделить культуру можно максимум у 90% больных, окончательный ответ получают на 5–7-е сутки), часто используют метод прямой иммунофлюоресценции для обнаружения *Bordetella pertussis* (чувствительность — 60–70%) и ПЦР (обладает 100% чувствительностью и специфичностью), серологические методы непригодны для ранней диагностики коклюша.

АНТИТЕЛА К *BORDETELLA PERTUSSIS* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к *Bordetella pertussis* в сыворотке при РПГА — 1:80 и выше (у непривитых).

Для обнаружения АТ к *Bordetella pertussis* в сыворотке используют РПГА. При исследовании в парных сыворотках для подтверждения диагноза необходимо получить нарастание титра АТ в 4 раза и более (кровь на исследование берут с интервалом в 10–14 дней). Поэтому этот метод пригоден только для нужд ретроспективной диагностики.

В последние годы разработаны тест-системы, позволяющие определять АТ классов IgA, IgM и IgG к Ag *Bordetella pertussis* в сыворотке крови методом ИФА. АТ класса IgM появляются в крови на 3-й неделе от начала заболевания, поэтому могут быть использованы для подтверждения этиологического диагноза. Динамика титра АТ класса IgA к токсину *Bordetella pertussis* во многом схожа с таковой для IgM. АТ класса IgG появляются в крови несколько позже, их можно обнаружить в крови пациента в течение нескольких лет после выздоровления. Динамика различных классов АТ к *Bordetella pertussis* в сыворотке крови приведена на рис. 8-16. Определение АТ классов IgA, IgM и IgG — скрининговое исследование, его следует подтверждать определением АТ к смеси Ag — токсину (действительному вирулентному фактору) и филamentу гемагглютинина *Bordetella pertussis* в сыворотке крови методом ИФА на тестовых полосках (метод Western-blot). Метод обладает специфичностью выше 95%.

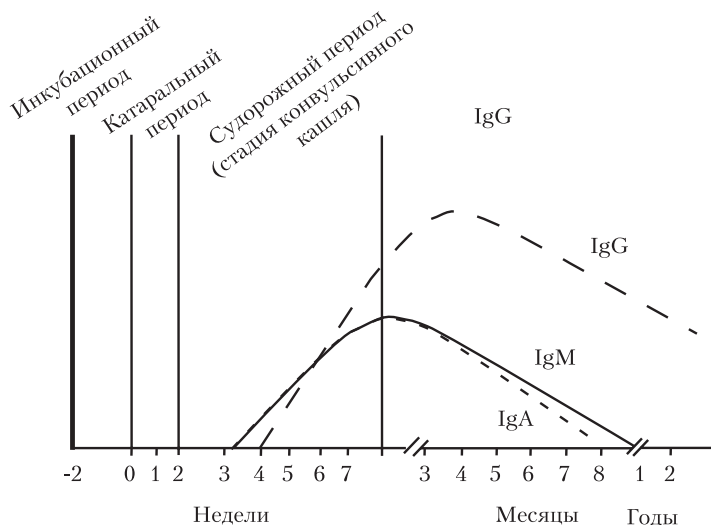


Рис. 8-16. Динамика уровня АТ к *Bordetella pertussis*.

Иерсиниоз

Возбудитель иерсиниоза — грамотрицательный микроорганизм *Yersinia enterocolitica*. По антигенной структуре различают более 50 сероваров иерсиний. Наибольшее значение в патологии человека имеют серовары 03, 05, 07, 08, 09. *Yersinia enterocolitica* — возбудитель кишечного иерсиниоза, которому свойственно преимущественное поражение ЖКТ. Поскольку бактериологическая диагностика иерсиниозов трудоёмка, длительна и не всегда завершается выделением возбудителя, главная роль в лабораторной диагностике принадлежит серологическим методам — РПГА и ИФА. В последнее время для обнаружения генов, обуславливающих патогенность *Yersinia enterocolitica*, используют различные тест-системы для ПЦР.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ ИЕРСИНИОЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к возбудителю иерсиниоза в сыворотке крови для РПГА — 1:100 и выше.

Серологическая диагностика имеет большое значение для подтверждения не только клинического диагноза, но и определения этиологической роли выделенных иерсиний. Титр АТ повышается спустя неделю после появления клинических симптомов. Для диагностики заболевания в реакции Видалья исследуют сыворотки, взятые в начале заболевания (1–3-й день) и повторно — на 7–10-й день. Диагностическим считают титр более 1:100 или нарастание титра АТ через 7–10 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток. Титр более 1:100 выявляют в большинстве случаев иерсиниоза, но 4-кратное увеличение бывает редко. Характерно значительное нарастание титра АТ на 2–3-й неделе (обычно пик регистри-

руют на 2-й неделе) и снижение их уровня после 5-й недели заболевания. Наиболее часто выявляют АТ к *Yersinia enterocolitica* 03 и 09 типов. В связи с этим, применяемые в клинической практике коммерческие диагностикумы позволяют диагностировать случаи заболеваний, вызванные только этими сероварами, тогда как у многих больных не менее значимы и другие типы иерсиний. Следует помнить, что АТ в крови могут сохраняться в течение нескольких лет после заболевания и могут давать перекрёстные реакции с *Brucella abortus* и *Rickettsia spp.* Титры 1:50 встречаются приблизительно у 1,5% здоровых лиц, не имеющих в анамнезе никаких инфекций.

Определение АТ к возбудителю иерсиниоза применяют для диагностики иерсиниоза, в том числе при бактериальных артритах, болезни Райтера, синдроме Бехчета, инфекционных артропатиях.

Псевдотуберкулёз

Псевдотуберкулёз (дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка) — острое инфекционное заболевание, относимое к алиментарным зоонозам. Возбудитель псевдотуберкулёза — *Yersinia pseudotuberculosis*, граммотрицательная палочка, относится к семейству энтеробактерий. Различают 6 серовариантов (I–VI) *Yersinia pseudotuberculosis*. Заболевание человека чаще всего вызывают иерсинии I, реже III и IV серовариантов. Псевдотуберкулёз характеризуется общей интоксикацией, скарлатиноподобной сыпью, поражением ЖКТ и суставов. Серологическое исследование — основной метод лабораторной диагностики псевдотуберкулёза, так как бактериологическое исследование кала, мочи, мокроты, ликвора, жёлчи требует длительного времени (15–28 сут) и даёт положительный результат в 15–30% случаев.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЁЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к возбудителю псевдотуберкулёза в сыворотке крови для РПГА — 1:100 и выше.

Определение титра АТ к возбудителю псевдотуберкулёза в сыворотке — ретроспективный метод диагностики псевдотуберкулёза. Исследуют парные сыворотки больного. Для выявления специфических АТ кровь на исследование берут в начале заболевания и через 7–10 сут после первичного исследования. Диагностическим признаком псевдотуберкулёза считают нарастание титра АТ через 7–10 сут не менее чем в 4 раза или однократный титр 1:100 и выше. РПГА — высокоспецифичный метод, дающий положительные результаты более чем у 80% больных. АТ с помощью РПГА выявляют уже в первую неделю заболевания.

Определение АТ к возбудителю псевдотуберкулёза применяют для диагностики псевдотуберкулёза, в том числе при бактериальных артритах, болезни Райтера, синдроме Бехчета, инфекционных артропатиях.

Болезнь Лайма

Болезнь Лайма, или системный клещевой боррелиоз, — рецидивирующая трансмиссивная природно-очаговая инфекция, вызываемая спирохетой *Borrelia burgdorferi* (подвижные граммотрицательные бактерии спиральной формы).

Для заболевания характерна стадийность клинической картины:

- стадия 1 развивается через 3–33 дня после укуса насекомого (клеща) и проявляется лихорадкой, эритематозной мигрирующей сыпью (у 85% больных);
- стадия 2 наступает через 4 нед после укуса; у 10% больных появляется сердечная патология, у 15% развивается неврологическая симптоматика (симптомы асептического менингита, паралич Белла, периферические невропатии);
- стадия 3 развивается через 6 нед (до нескольких лет) после укуса у 60% нелеченых пациентов, проявляется артритом (часто расценивают как ювенильный ревматоидный); может произойти реинфекция.

Для подтверждения диагноза используют метод ИФА для выявления специфических АТ классов IgM и IgG к боррелиям.

АНТИТЕЛА К БОРРЕЛИЯМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к боррелиям в сыворотке крови в норме отсутствуют.

При болезни Лайма специфические АТ IgM обычно появляются в крови через 2–4 нед после возникновения мигрирующей эритемы, пик АТ приходится на 6–8-ю неделю заболевания. В стадии I АТ IgM выявляют у 40–60% больных. У некоторых пациентов содержание IgM остаётся повышенным в течение многих месяцев или появляется вновь в конце заболевания, что свидетельствует о продолжающемся инфицировании и неэффективности антибиотикотерапии. Титр АТ IgG повышается более медленно (через 4–6 нед после эритемы), пик приходится на 4–6-й месяц, титр может оставаться высоким в течение нескольких месяцев или лет, даже на фоне успешного лечения. Почти все пациенты с осложнениями 2-й и 3-й стадий имеют высокий уровень АТ IgG. Однократное определение титра АТ IgG диагностического значения не имеет, так как может свидетельствовать о ранее перенесённой инфекции. Исследование парных сывороток (острая фаза и выздоровление), взятых с интервалом 4–6 нед, показывающее снижение или нарастание уровня IgG, указывает на выздоровление или наличие инфекции.

Ложноположительные результаты определения АТ IgM возможны при наличии в крови больного ревматоидного фактора, а высокий титр АТ IgG может быть обусловлен АТ при болезнях, вызываемых спирохетами (например, сифилис); низкий титр АТ IgG возможен при инфекционном мононуклеозе, ВГВ, ревматических болезнях (СКВ), заболеваниях периодонта, у 5–15% здоровых лиц из эпидемической зоны.

Туляремия

Туляремия — первичная болезнь животных (грызунов), у человека протекает в виде острого инфекционного заболевания с разнообразной клинической картиной. Возбудитель — *Francisella tularensis*, кокковидные или эллипсоидные полиморфные палочки, грамотрицательны. Возбудитель туляремии — внутриклеточный паразит, в S-форме имеет два Ag — О и Vi (капсульный Ag). В связи с полиморфной клинической картиной туляремии в её диагностике решающее значение имеют серологические реакции (выделение возбудителя от больного человека проводят только в специализированных лабораториях для особо опасных инфекций).

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ ТУЛЯРЕМИИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к возбудителю туляремии в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Для диагностики туляремии применяют реакцию агглютинации (в пробирках и микроагглютинацию) и ИФА. При использовании реакции агглютинации АТ обнаруживают со 2-й недели после возникновения клинической картины заболевания. Диагностическим считают титр 1:160 и выше при агглютинации в пробирках, 1:128 и выше — при микроагглютинации, при наличии анамнеза и клинической картины заболевания. Повышенный титр АТ через 2 нед после начала инфекции можно обнаружить у 89–95,4% больных [Murray P.R., 2003]. Реакция агглютинации может давать перекрёстную реакцию с бруцеллёзными АТ, однако титр обычно не более 1:20.

На 3–5-й день заболевания для диагностики можно использовать внутрикожную аллергическую пробу с тулярином (0,1 мл вводят внутрикожно в среднюю треть предплечья). Учёт реакции проводят через 24–48 ч. Кожную пробу считают положительной при наличии гиперемии и инфильтрата.

ИФА — более чувствительный и специфичный метод диагностики туляремии, позволяет выявлять АТ классов IgA, IgM и IgG. Обнаружение АТ IgM или 4-кратное увеличение титра IgG подтверждает острую инфекцию или реинфекцию при наличии соответствующей клинической картины заболевания. Оценку результатов определения АТ IgM в эндемичных областях по туляремии следует проводить более осторожно. АТ IgM исчезают в течение нескольких месяцев после успешного лечения (сохраняются не более 1 года), IgG сохраняются пожизненно. Метод ИФА не позволяет дифференцировать серотип А и В *Francisella tularensis*, так как в нём используют рекомбинантный Аг для обоих серотипов. Однако метод ИФА не даёт реакции с АТ к другим видами *Francisella*.

Лептоспироз

Лептоспироз — природно-очаговое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением капилляров, почек, печени, мышц, сердечно-сосудистой и нервной систем, сопровождающееся или не сопровождающееся желтухой. Все патогенные лептоспиры объединены в один вид — *Leptospira interrogans*, в него входят различные серологические варианты (известно более 200 сероваров). Для диагностики лептоспироза используют микроскопический (исследование крови или ликвора в тёмном поле или окрашенных препаратов по Романовскому–Гимзе), бактериологический (посевы крови положительны почти в 90% случаев в первые 3 дня болезни; после первой недели заболевания спирохеты можно обнаружить в моче) и серологический (РСК, ИФА) методы.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ ЛЕПТОСПИРОЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к возбудителю лептоспироза в сыворотке в норме отсутствуют.

При использовании РСК АТ к лептоспирам (IgM и IgG) обнаруживают в крови на 10–21-й день после клинических проявлений заболевания. Увеличение титра более чем в 4 раза при исследовании парных сывороток свидетельствует в пользу инфекции. Повышенный титр АТ может сохраняться годами. В качестве диагностического титра при однократном исследовании РСК рекомендуют значения 1:1600 и выше. Положительные результаты

РСК необходимо подтвердить реакцией непрямой агглютинации, ИФА, а лучше Western-blot из-за возможной перекрёстной реакции с АТ к вирусу ВГА, возбудителю сифилиса, ЦМВ и микоплазме.

РПГА используют для подтверждения РСК — скринингового метода. Чувствительность РПГА составляет 92%, специфичность — 95%.

ИФА позволяет выявлять АТ классов IgM и IgG к лептоспирам. АТ класса IgM можно обнаружить в крови на 4–5-й день болезни, их титр достигает пика на 2–3-й неделе, затем снижается в течение месяцев. АТ IgG появляются на 3–4-й неделе болезни, их титр достигает пика между 4-м и 6-м месяцем после начала заболевания и сохраняется годами. Наличие в сыворотке крови АТ IgM или 4-кратное увеличение титра АТ IgG позволяет диагностировать заболевание. Для подтверждения положительных результатов определения АТ классов IgM и IgG к лептоспирам рекомендуют использовать метод Western-blot (наличие АТ IgM подтверждают, если выявляют АТ к 2 или 3 протеинам — 24, 39, 41 и kD₂; АТ IgG — при наличии АТ к 5 протеинам из следующих — 18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 и 93 kD₂) [Mahon C.R., Manuselis G., 2000].

Инфекция *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori — грамотрицательная палочка, чаще всего имеющая S-образную форму. *Helicobacter pylori* встречаются в среднем у 87% больных язвенной болезнью и 75% больных острыми гастритами. После проникновения бактерий в желудок происходит их адгезия к клеткам желудочного эпителия в области межклеточных промежутков. Последнее обусловлено хемотаксисом бактерий к местам выхода мочевины и гемина, используемых для жизнедеятельности бактерий. Расщепляемая уреазой бактерий мочевина превращается в аммиак и углекислый газ, которые создают вокруг колоний бактерий защитный слой, предохраняющий их от неблагоприятного pH желудочного сока.

Для диагностики *Helicobacter pylori* используют следующие методы диагностики.

- Бактериологические:
 - обнаружение бактерий в мазках-отпечатках;
 - выделение культуры *Helicobacter pylori* (чувствительность метода — 33–97%, специфичность — 100%).
- Серологические: ИФА, иммуноблоттинг.
- Морфологические:
 - гистологический: выявление бактерий в биоптате при окраске по Романовскому–Гимзе, по Граму и др. (чувствительность метода — 86–99%, специфичность — 86–95%);
 - цитологический: исследование мазков-отпечатков (1–2 и более), полученных при эндоскопии из биоптатов антрального отдела слизистой оболочки желудка (чувствительность метода — 80–90%, специфичность — 100%).
- Биохимические:
 - уреазный тест с биоптатами (тесты промышленного производства: «CLO-тест», «Де-Нол тест» «PyloriTek», «CUT-тест», «Хелипил-тест», «Campy-test» и др.), чувствительность метода составляет 65–95%, специфичность — 75–100%;

- анализ выдыхаемого воздуха (аэротест, при котором в выдыхаемом воздухе определяют содержание аммиака или проводят более сложный анализ содержания в выдыхаемом воздухе количества ^{13}C и ^{14}C после принятия пациентом внутрь мочевины, предварительно меченой указанными изотопами), чувствительность метода составляет до 99%, специфичность — 98%.
- ИФА:
 - обнаружение *Helicobacter pylori* в кале;
 - обнаружение *Helicobacter pylori* в слюне и транссудате дёсен (чувствительность — 66%, специфичность — 66,7%).
- ПЦР (см. ниже «Полимеразная цепная реакция в диагностике инфекционных заболеваний»).

АНТИТЕЛА К *HELICOBACTER PYLORI* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

В норме АТ IgG к *Helicobacter pylori* при их качественном определении в сыворотке крови отсутствуют; при количественном исследовании титр АТ IgG — меньше 8 Е/мл, 8–12 Е/мл — «пограничная зона».

Самый широко распространённый серологический метод диагностики *Helicobacter pylori* — метод ИФА. Метод неинвазивный и косвенный: в крови больного определяют АТ к *Helicobacter pylori*, относимые к IgA, IgM и (чаще всего) IgG. При использовании этого метода в общем титре АТ наиболее ценным считают определение титра АТ класса IgG к *Helicobacter pylori*. Чувствительность метода колеблется от 87% до 98%, специфичность — 75–100%. Простое качественное определение АТ к *Helicobacter pylori* методом ИФА используют главным образом для диагностики инфекции.

В последние годы были получены диагностические тест-системы на базе ИФА, обладающие высокой чувствительностью и позволяющие количественно определять АТ к *Helicobacter pylori* различных классов. Такие тест-системы можно применять для оценки эрадикации. Было показано в сравнении с инвазивными методами (гистологическим, уреазным), что если через 30–40 дней после лечения значения титра АТ IgG уменьшилось на 20% или более, можно считать, что в результате лечения произошла эрадикация *Helicobacter pylori*, если значение титра повышается, не изменяется или его уменьшение составляет менее 20%, это необходимо расценивать как отсутствие эрадикации.

Определение титра АТ к *Helicobacter pylori* необходимо для диагностики заболеваний, вызванных *Helicobacter pylori*, в том числе при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, раке желудка, язве пищевода.

Гонорея

Гонококки вызывают гнойное воспаление половых путей — гонорею. Трудность их обнаружения заключается в их слабой жизнеспособности, не позволяющей широко пользоваться бактериологическим методом (даёт положительные результаты в 20–30% случаев). Метод окраски мазков по Граму материала, взятого из цервикального канала у женщин до начала антибактериальной терапии, имеет чувствительность 45–65%, для мазков из уретры — 16%, при специфичности более 90%. Окраска мазков из уретры у мужчин имеет чувствительность и специфичность более 95% при наличии клинических проявлений заболевания, без клинических проявлений — 69% и 86% соответственно.

В последние годы широкое распространение нашли серологические методы диагностики. Они дают положительные результаты не только при острых формах заболевания, но и (что наиболее важно) при затяжных и хронических процессах, а также при осложнённой гонорее.

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ГОНОРЕИ В ОТДЕЛЯЕМОМ МАТЕРИАЛЕ ИЗ УРЕТРЫ

Метод основан на выявлении Аг нейсерий в соскобах из уретры, цервикального канала и конъюнктивы методом ИФА с визуальной оценкой результата. Этот метод, основанный на наличии у нейсерий родоспецифического липополисахаридного Аг, позволяет проводить быстрый скрининг возбудителя. Результаты исследования — положительный или отрицательный ответ. Чтобы получить удовлетворительные результаты, необходимо соблюдать определённые правила: материал должен быть правильно взят (соскоб) и своевременно доставлен в лабораторию (в течение 2 ч). Метод обладает высокой чувствительностью (более 80%) и специфичностью (более 97%).

Тест позволяет диагностировать гонококковую инфекцию при уретритах, простатитах, вагинитах, цервицитах, аднекситах.

Хламидийная инфекция

Хламидии представляют большую группу облигатных внутриклеточных паразитов, очень близких к грамотрицательным бактериям. Их можно рассматривать как грамотрицательные бактерии, утратившие способность синтезировать АТФ, гуанозинтрифосфат (ГТФ) и ряд других ферментных систем, иными словами утратившие способность выработки метаболической энергии. Этот дефект обуславливает их внутриклеточный рост, благодаря которому они имеют доступ к богатым энергией промежуточным продуктам метаболизма клеток хозяина. В семействе *Chlamydiaceae* выделено два рода — *Chlamydia* и *Chlamydophila*, причём они отличаются и по фенотипическим признакам.

Род *Chlamydia* включает три вида: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia muridarum* и *Chlamydia suis*. *Chlamydia trachomatis* — исключительно паразит человека, вызывает трахому, урогенитальные заболевания, некоторые формы артрита, конъюнктивит и пневмонию новорождённых. *C. trachomatis* имеет два биовара: *trachoma* (14 сероваров) и LGV (4 серовара). Другие виды *Chlamydia* заболеваний у человека не вызывают.

Род *Chlamydophila* составляют шесть видов: *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. pecorum*, *C. abortus*, *C. caviae* и *C. felis*.

Chlamydophila pecorum — исключительно возбудитель заболеваний животных. Несколько штаммов *C. pecorum* выделено у сумчатых (коала), жвачных млекопитающих и свиней.

Chlamydophila pneumoniae — возбудитель респираторных инфекций. Этот вид имеет три биовара: TWAR (Taiwan acute respiratory), Koala и Equine, их названия связаны с источником выделения штаммов. Штаммы TWAR в основном становятся возбудителями заболеваний респираторного тракта у человека, вызывая преимущественно острые и хронические бронхиты и пневмонии.

Chlamydophila psittaci включает штаммы, для которых основными хозяевами бывают птицы. Все эти штаммы могут передаваться человеку, вызывая пситтакоз. *C. psittaci* включает восемь сероваров, многие из них могут паразитировать у нескольких видов птиц.

Chlamydophila abortus названа по основному состоянию, вызываемому этим возбудителем. Этот вид распространён среди жвачных животных и в основном колонизирует плаценту. Спорадические аборт, вызванные *C. abortus*, зарегистрированы у женщин, работавших с овцами, они получили название «гестационный пситтакоз».

Chlamydophila felis вызывает риниты и конъюнктивиты у домашних кошек (*Felis catus*). Отмечены зоонозные инфекции, вызванные *C. felis*, у людей, проявлявшиеся в виде конъюнктивита.

Chlamydophila caviae впервые выделена из конъюнктивы морской свинки (*Cavia cobaya*) и впоследствии описана у нескольких животных данного вида.

Заболевания, вызываемые *Chlamydia pneumoniae*

Chlamydia pneumoniae вызывает у человека поражение респираторного тракта. В большинстве случаев (у 70% инфицированных) инфекция протекает бессимптомно, в других случаях — по варианту назофарингеальной и пневмонической форм поражений. Продолжительность инкубационного периода довольно длительна (точно не установлена). Бессимптомное носительство может продолжаться до 1 года и более, что в части случаев приводит к появлению рецидивов и обострений хронического астматического бронхита, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких. После исчезновения клинических признаков острого заболевания *Chlamydia pneumoniae* можно выделить культуральным методом из носоглоточных смывов даже через 12 мес. Пневмонии, обусловленные *Chlamydia pneumoniae*, не имеют патогномоничных симптомов. Нередко наблюдают случаи с тяжёлым и упорным течением.

Диагностика инфекций, обусловленных *Chlamydia pneumoniae*, вызывает определённые трудности, в первую очередь связанные с отсутствием простых и надёжных лабораторных методов обнаружения внутриклеточных паразитов и особенностями иммунного ответа организма больного на патоген.

Любая инфекция, вызванная паразитами рода *Chlamydia*, сопровождается быстрым образованием АТ к родоспецифическому для всех паразитов липополисахаридному Аг, их можно выявить методами микроиммунофлюоресценции и ИФА.

АТ класса IgM к *Chlamydia pneumoniae*, образующиеся при первичном инфицировании и подтверждающие этиологический диагноз заболевания даже при однократном исследовании, можно обнаружить в реакции непрямой иммунофлюоресценции или ИФА (чувствительность — 97%, специфичность — 90%). Однако рациональная антибактериальная терапия может препятствовать образованию АТ и приводить к отрицательным результатам анализа. При реинфекции титр АТ класса IgM к *Chlamydia pneumoniae* увеличивается незначительно, поэтому оценка результатов исследования спорна. АТ классов IgG и IgA при использовании ИФА выявляют позже АТ IgM при первичном инфицировании. Их совместное обнаружение

в крови больного указывает на острую и/или манифестную хроническую инфекцию. АТ класса IgA служат маркерами реинфицирования, так как присутствуют в крови на протяжении короткого периода времени. АТ класса IgG имеют диагностическую ценность только при исследовании парных сывороток. Нарастание титра АТ даёт возможность предполагать наличие острой или манифестной инфекции. Диагностическая чувствительность обнаружения АТ IgG для установления этиологии заболевания составляет 99%, специфичность — 95%, для АТ IgA — 95% и 93% соответственно.

Для выявления Ag *Chlamydia pneumoniae* в смывах из ротоглотки или бронхиальном смыве используют метод ИФА, непрямой иммунофлюоресценции и ПЦР. Оптимальный культуральный метод выделения *Chlamydia pneumoniae* ещё не разработан.

Любое серологическое исследование, проводимое без одновременного использования ПЦР, а также при отсутствии парных сывороток, носит ретроспективный, а не диагностический характер.

Заболевания, вызываемые *Chlamydia trachomatis*

Трахома. Хронический кератоконъюнктивит, начинается с острых воспалительных изменений конъюнктивы и роговицы и приводит к образованию рубцов и слепоте.

В соскобах с конъюнктивы методом флюоресценции определяют хламидийные Ag в эпителиальных клетках. Чаше их обнаруживают на ранних стадиях заболевания в верхней части конъюнктивы.

Урогенитальный хламидиоз и конъюнктивит. Частота обнаружения хламидий у мужчин с негонококковым уретритом составляет 30–50%. Инфицированность женщин, имеющих первую беременность, достигает 5–20%, делающих аборт — 3–18%. Среди больных, имеющих признаки цервицита, хламидийную инфекцию выявляют в 20–40% случаев; сальпингит — в 20–70% случаев; инфекцию мочевых путей — в 5–10% случаев.

Синдром Фитц-Хью-Куртиса также относят к ранним осложнениям хламидийной инфекции, он представляет собой острый перитонит и перигепатит, сопровождающийся асцитом.

Поражения дыхательных путей, вызываемые *Chlamydia*. У взрослых, больных хламидийным конъюнктивитом, нередко появляются симптомы поражения верхних дыхательных путей (фарингит, ринит, отит и др.), развивающиеся, по-видимому, в результате распространения хламидийной инфекции через носослёзный канал. Пневмония у взрослых обычно не развивается. У новорождённых, заразившихся от матерей, через 2–12 нед после родов возможны поражения респираторной системы вплоть до пневмонии.

Синдром (болезнь) Райтера Для синдрома Райтера характерна классическая триада: уретрит, конъюнктивит и артрит. При этом синдроме хламидии можно обнаружить в синовиальной жидкости. Отмечают возрастание титра АТ классов IgA, IgM и IgG в ходе развития активной инфекции суставов.

Эндокардиты. Клинически протекают молниеносно, со значительным поражением клапанов аорты.

Латентная инфекция может проявиться спонтанно в форме малосимптомного осложнения. Более чем у половины пациентов отмечают признаки хронического простатита и/или сакроилеита.

В настоящее время для диагностики хламидийной инфекции используют методы, позволяющие обнаружить Аг *Chlamydia trachomatis* в исследуемом материале (ИФА, метод флюоресцирующих АТ, ПЦР). Определение титра АТ в сыворотке крови к *Chlamydia trachomatis* — вспомогательный метод диагностики хламидиоза.

АНТИТЕЛА IgA, IgM, IgG К *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический АТ титр к *Chlamydia trachomatis* в крови: для IgM — 1:200 и выше, для IgG — 1:10 и выше.

Во время острой хламидийной инфекции и вскоре после неё происходит повышение титра АТ IgA, IgM и IgG к *Chlamydia trachomatis* в крови. Инфицированный *Chlamydia trachomatis* организм синтезирует АТ, однако эти АТ имеют слабое защитное действие: обычно возбудители персистируют даже при наличии высоких титров АТ. Раннее интенсивное лечение может угнетать синтез АТ. Вследствие относительно большой «антигенной массы» хламидий при генитальных инфекциях сывороточные АТ IgG обнаруживают довольно часто и в высоких титрах. Так, у детей с хламидийной пневмонией они могут быть очень высокими: 1:1600–1:3200.

АТ IgM выявляют в острый период инфекции (уже через 5 дней после её начала). Пик АТ IgM приходится на 1–2-ю неделю, затем происходит постепенное снижение их титра (как правило, они исчезают через 2–3 мес даже без лечения). АТ класса IgM направлены против липополисахарида и основного белка наружной мембраны хламидий. Наличие АТ IgM свидетельствует об активности хламидиоза. АТ IgM не проникают через плаценту, синтезируются ещё у плода и относятся к собственным АТ новорождённых. Их наличие указывает на заражение (в том числе и внутриутробное) и свидетельствует об активном процессе. Титр IgM-АТ может повышаться при реактивации, реинфицировании или суперинфицировании. Период их полураспада — 5 дней.

АТ класса IgA синтезируются к основному белку наружной мембраны и белку с молекулярной массой 60 000–62 000 хламидий. Их выявляют в сыворотке крови через 10–14 дней после начала заболевания, их титр обычно снижается к 2–4-му месяцу в результате успешного лечения. При реинфекции титр АТ IgA вновь возрастает. Если после курса лечения титр АТ IgA не снижается, это указывает на хроническую или персистирующую формы инфекции. Выявление высокого титра АТ класса IgA нередко свидетельствует о выраженном аутоиммунном процессе у больного, наиболее часто встречаются у больных с синдромом Райтера. У таких больных наличие АТ класса IgA говорит о тяжёлом течении заболевания.

АТ класса IgG появляются через 15–20 дней после начала заболевания и могут сохраняться многие годы. Реинфекция сопровождается увеличением имеющегося титра АТ класса IgG. Определение титра АТ к хламидиям в крови необходимо проводить в динамике, оценка результатов исследований, основанная на однократном исследовании, ненадёжна. АТ класса IgG проникают через плаценту и формируют антиинфекционный иммунитет у новорождённых. Высокие титры IgG-АТ защищают плод от инфекции, а также женщин от возникновения сальпингита после искусственного прерывания беременности; кроме того, обеспечивают кратковременную защи-

ту (до 6 мес) от повторного заражения хламидиями. Период полураспада IgG-АТ составляет 23 дня.

Для установления диагноза необходимо одновременно определять АТ классов IgA и IgG, при неясном результате IgA — дополнительно исследовать АТ IgM.

Новорождённых и их матерей обследуют в 1–3-и сутки после родов, в случае отрицательного результата при наличии клинической картины заболевания — повторно на 5–7-е и 10–14-е сутки. Наличие АТ класса IgM при повторном исследовании, свидетельствует о врождённой инфекции (материнские АТ класса IgM через плаценту не проникают). Отсутствие у новорождённых антихламидийных АТ не означает отсутствия хламидийной инфекции.

Определение титра АТ к *Chlamydia trachomatis* в крови — вспомогательный тест диагностики хламидиоза, так как из-за низкой иммуногенности у 50% больных хламидиозом АТ не обнаруживают.

Определение АТ классов IgA, IgM и IgG к *Chlamydia trachomatis* в крови используют для диагностики хламидиозной инфекции при следующих заболеваниях:

- уретриты, простатиты, цервициты, аднекситы;
- пневмония, воспалительные заболевания лёгких;
- болезнь Райтера, синдром Бехчета, инфекционные артропатии.

Экспресс-диагностика урогенитального хламидиоза

***Chlamydia trachomatis* в материале из мочеполовых органов в норме отсутствуют.**

Метод основан на выявлении Аг *Chlamydia trachomatis* в соскобах из уретры, цервикального канала и конъюнктивы методом ИФА с визуальной оценкой результата (чувствительность — более 79%, специфичность — более 95%). Этот метод основан на наличии у хламидий родоспецифического липополисахаридного Аг. Он позволяет проводить быстрый скрининг возбудителя, однако окончательный диагноз устанавливают при помощи метода флюоресцирующих АТ или ПЦР. Результаты исследования выражают в виде положительного или отрицательного ответа. Чтобы получить удовлетворительные результаты исследования, необходимо соблюдать определённые правила: материал (соскоб) должен быть правильно взят и своевременно доставлен в лабораторию (в течение 2 ч).

Экспресс-диагностику урогенитального хламидиоза применяют при уретритах, простатитах, цервицитах, аднекситах.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* В МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩИХ АНТИТЕЛ

***Chlamydia trachomatis* в материале из мочеполовых органов в норме отсутствуют.**

Принцип метода заключается в использовании моноклональных АТ, меченых флюоресцирующим изотиоцианатом против главного белка внешней мембраны хламидий, присутствующего во всех сероварах *Chlamydia trachomatis*, а также у элементарных и ретикулярных телец. Чувствительность метода достигает 90–95%, а применение моноклональных АТ обуславливает высокую специфичность — более 95% при наличии клинических проявлений урогенитального хламидиоза.

При исследовании соскобов с конъюнктивы чувствительность метода флюоресцирующих АТ составляет 70–95%, специфичность — 98%.

Микоплазменная инфекция

В настоящее время описано несколько штаммов микоплазм. Микоплазмы — группа весьма разнообразных и характерных по морфологии бактерий размером 150–200 нм. Они не имеют плотной клеточной стенки и покрыты трёхслойной цитоплазматической мембраной. Микоплазмы грамотрицательны и обладают крайне низкой чувствительностью к большинству красителей. В зависимости от вызываемых ими патологических процессов у человека микоплазмы разделяют на шесть групп.

- Микоплазмы — возбудители респираторных заболеваний, основной возбудитель *Mycoplasma pneumoniae*.
- Микоплазмы, связанные с заболеваниями мочеполового тракта, основные возбудители *Mycoplasma hominis* типа I, реже *Mycoplasma hominis* типа II и *Ureaplasma urealyticum*.
- Микоплазмы — возбудители ревматоидных процессов.
- Микоплазмы — возбудители сложных воспалительных синдромов.
- Микоплазмы, связанные с разнообразными по их локализации воспалительными процессами.
- Микоплазмы — условные сапрофиты, выявляемые в выделениях практически здоровых людей.

Наибольший интерес в клинической практике представляют возбудители первых двух групп заболеваний.

Респираторный микоплазмоз

Mycoplasma pneumoniae — возбудитель заболеваний респираторного тракта человека, паразитирующий на клеточных мембранах. Удельный вес респираторных микоплазмозов в общей группе респираторных заболеваний колеблется для разных групп населения от 35% до 40%. Микоплазменные пневмонии составляют 10–17% случаев общего количества пневмоний. С интервалами в несколько лет могут развиваться эпидемии пневмонии, вызываемой *M. pneumoniae*, и при этом частота заболевания может вдвое превышать её обычный уровень. Лабораторную диагностику заболевания осуществляют в основном серологическими методами.

Правила забора материала для исследования. Клинический материал (лаважную жидкость, мазки из носоглотки) получают с помощью ватных тампонов, собранный материал наносят тонким слоем на поверхность чистого обезжиренного предметного стекла, подсушивают на воздухе и фиксируют.

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНА MYCOPLASMA PNEUMONIAE В МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

Полученный мазок с материалом больного обрабатывают поликлональными АТ к цитоплазматической мембране *Mycoplasma pneumoniae*, мечеными ФИТЦ. При просмотре препарата в люминесцентном микроскопе в результате произошедшей реакции Аг–АТ определяют зелёную флюоресценцию микоплазм. Положительная оценка результатов исследования предполагает выявление в препарате не менее 10 ярко-зелёных гранул, чёт-

ко выявляющихся на красноватом фоне препарата. При получении меньшего количества светящихся гранул в препарате и отсутствии в препарате эпителиальных клеток исследование рекомендуют повторить. Если количество эпителиальных клеток в препарате достаточно, а количество светящихся гранул менее 10, результат считают отрицательным.

АНТИТЕЛА К *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Серологическая диагностика основана на выявлении титра АТ к *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке. Наиболее широкое распространение получил метод ИФА.

При использовании ИФА можно определить АТ классов IgA, IgM и IgG. Этот метод более чувствителен и специфичен (92% и 95% соответственно), чем другие. Титры АТ IgM и IgG необходимо определять в острый период заболевания и через 2–4 нед. АТ IgM появляются в течение первой недели заболевания и исчезают после выздоровления, однако в отдельных случаях могут сохраняться в крови до 1 года. Титр АТ IgG начинает повышаться несколько позже, чем IgM, но остаётся повышенным дольше. Титр IgM выше 1:10 или 4-кратное увеличение уровней IgA- и/или IgG-АТ в парных сыворотках указывают на текущую инфекцию. Учитывая тот факт, что АТ IgM относительно быстро исчезают из крови, в части случаев для диагностики острой инфекции достаточно обнаружения их в единичном образце сыворотки крови. Титр IgA-АТ у пожилых пациентов повышается более значительно, чем АТ IgM, что необходимо учитывать при диагностике инфекции. При выздоровлении АТ IgM могут не определяться в сыворотке крови, а содержание IgA- и IgG-АТ существенно снижается. Реинфекция сопровождается быстрым подъёмом титра IgA- и/или IgG-АТ. Время 4-кратного возрастания титра антимикоплазменных АТ при последовательном исследовании проб крови, взятых в остром периоде заболевания и в период реконвалесценции, составляет 3–8 нед. Частота обнаружения АТ IgM к *Mycoplasma pneumoniae* в зависимости от дня заболевания представлена на рис. 8-17.

Специфические АТ IgM к *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживают у 80% пациентов на 9-й день после появления первых симптомов заболевания.

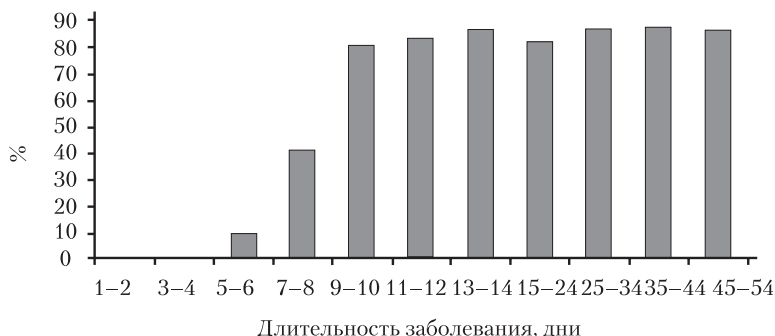


Рис. 8-17. Частота обнаружения АТ IgM к *Mycoplasma pneumoniae*.

На 7–8-й день АТ IgM выявляют у 88% больных в возрасте до 20 лет и у 40% пациентов более старшего возраста. У больных с микоплазменной инфекцией старше 60 лет повышения титра АТ IgM может не быть.

Одновременное определение АТ IgM и IgG позволяет выявить до 99% всех микоплазменных инфекций (первичных и реинфекций), а исследование только АТ IgM — 78% первичных заболеваний.

Определение АТ к *Mycoplasma pneumoniae* используют для диагностики микоплазменной инфекции при хронических воспалительных заболеваниях лёгких, вторичных иммунодефицитных состояниях.

Микоплазменная инфекция органов мочеполовой системы

Микоплазменные инфекции органов мочеполовой системы в настоящее время занимают ведущее место среди инфекций, передающихся половым путём. Они часто сочетаются с поражением гонококками, трихомонадами и условно патогенными микроорганизмами.

Диагноз урогенитального микоплазмоза основан на данных анамнеза, клинического обследования и результатах лабораторных исследований.

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНА MYCOPLASMA HOMINIS В МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

Mycoplasma hominis вызывает острые и хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта, послеродовую лихорадку и сепсис, септические и спонтанные аборт. *Mycoplasma hominis* обнаруживают методом прямой иммунофлюоресценции при воспалительных заболеваниях органов урогенитальной сферы, по данным разных авторов, в 15–90% случаев.

Полученный мазок с материалом больного обрабатывают поликлональными АТ к цитоплазматической мембране *Mycoplasma hominis*, мечеными ФИТЦ. При просмотре препарата в люминесцентном микроскопе в результате произошедшей реакции Ag–АТ определяют зелёную флюоресценцию микоплазм. Положительная оценка результатов исследования предполагает выявление в препарате не менее 10 ярко-зелёных гранул, чётко выявляющихся на красноватом фоне препарата. При получении меньшего количества светящихся гранул в препарате и отсутствии в препарате эпителиальных клеток исследование рекомендуют повторить. Если количество эпителиальных клеток в препарате достаточно, а количество светящихся гранул менее 10, результат считают отрицательным.

У мужчин микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) чаще всего вызывают уретрит, у женщин — эндометрит и сальпингит, у новорождённых могут вызывать менингит, респираторные инфекции, септицемию. Однако микоплазмы — условно-патогенные микроорганизмы, входящие в состав нормальной микрофлоры слизистых оболочек урогенитального тракта, поэтому простое их обнаружение, особенно при отсутствии выраженных клинических проявлений, очень трудно оценивать. В настоящее время считают, что микоплазмы ответственны за инфекцию только в том случае, если присутствуют в большом количестве. Следовательно, диагностически значимы методы лабораторной диагностики, позволяющие не только идентифицировать микоплазмы, но и определить их концентра-

цию в исследуемом материале. Для этих целей разработаны диагностические наборы «Mycoplasma DUO», позволяющие не только провести идентификацию микоплазм (*Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma urealyticum*), но и установить их титр. Урогенитальные микоплазмозы этой тест-системой идентифицируют и дифференцируют по их способности метаболизировать аргинин — для *Mycoplasma hominis*, мочевины — для *Ureaplasma urealyticum*. Титр микоплазм определяют согласно классическому методу разведений, патогенными их считают в том случае, если микоплазмы (*Mycoplasma hominis* или *Ureaplasma urealyticum*) выявлены в титре более чем 10^4 CCU/мл (цветоменяющие единицы в мл). Результаты исследования можно получить в течение 24–48 ч.

Другая проблема клинициста при обнаружении микоплазм в исследуемом материале в повышенном титре — правильный выбор антибактериального препарата для проведения эффективного лечения. Среди микоплазм часто встречаются штаммы, резистентные к различным антибиотикам, поэтому необходимо одновременно с определением титра микоплазм, устанавливать их чувствительность к антибактериальным препаратам. Для этих целей разработаны диагностические наборы «SIR Mycoplasma», позволяющие определять чувствительность микоплазм к доксициклину, тетрациклину, флоразимицину, эритромицину, клиндамицину и офлоксацину. Результаты исследования можно получить в течение 48 ч.

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИГЕНА *UREAPLASMA UREALYTICUM* В МАТЕРИАЛЕ МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ

Ureaplasma urealyticum относят к виду микоплазм. Название «уреаплазмы» происходит от способности этого вида микоплазм синтезировать фермент уреазу, расщепляющий мочевины с образованием углекислого газа и аммиака. *Ureaplasma urealyticum* вызывает воспалительные заболевания урогенитального тракта и может стать причиной развития бесплодия как у мужчин, так и женщин. У мужчин *Ureaplasma urealyticum* способствует развитию простатита, уретрита и оказывает влияние на сперматогенез, что приводит к снижению фертильности. Бесплодие женщин обусловлено воспалительными процессами половых органов. Следует подчеркнуть, что *Ureaplasma urealyticum* принадлежит существенная роль в развитии бактериального вагиноза. По некоторым данным, частота выделения *Ureaplasma urealyticum* при бактериальном вагинозе составляет 46%. Забор материала на исследование, его проведение и оценка результатов аналогична диагностике *Mycoplasma hominis*.

АНТИТЕЛА К *MYCOPLASMA HOMINIS* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

При использовании ИФА можно определить АТ классов IgM и IgG к *Mycoplasma hominis*. Этот метод более чувствителен и специфичен (92% и 95% соответственно), чем другие. Титры АТ IgM и IgG необходимо определять в острый период заболевания и через 2–4 нед. АТ IgM появляются в течение первой недели заболевания и исчезают после выздоровления, однако в отдельных случаях могут сохраняться в крови до 1 года. Содержание АТ IgG начинает повышаться несколько позже, чем IgM, но остаётся повышенным дольше. Титр IgG выше 1:10 и/или 4-кратное увеличение титра IgG-АТ в парных сыворотках указывают на текущую инфекцию.

Инфекции, вызываемые простейшими

Амебиаз

Возбудитель амебиоза — *Entamoeba histolytica*, существует в трёх формах: тканевой (*forma magna*), просветной (*forma minuta*) и цистной (*forma cystica*). Заболевание встречается повсеместно. Во многих районах здоровые носители составляют 14–20% всего населения. Диагноз кишечного амебиоза устанавливают на основании обнаружения возбудителя в фекалиях или тканях (исследуют биоптат) с использованием специальных красителей. В кале Аг *Entamoeba histolytica* (адгезин) можно обнаружить методом ИФА. Диагностическая чувствительность ИФА для обнаружения адгезина *Entamoeba histolytica* в кале составляет 96,9–100%, специфичность — 94,7–100%. В части случаев диагностика внекишечного амебиоза затруднена, так как тест-системы для обнаружения Аг *Entamoeba histolytica* могут давать ложноположительные результаты. Нередко они обусловлены наличием других кишечных патогенов (*Ascaris lumbricoides*, *Blastocystis hominis*, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella zonnei* и др.) Для разрешения таких случаев исследуют уровень специфических АТ в сыворотке крови.

АНТИТЕЛА К *ENTAMOEBA HISTOLITICA* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к *Entamoeba histolytica* в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Самые чувствительные из серологических методов — РПГА (чувствительность и специфичность при титре более 1:128 — около 95%), РИФ и ИФА (выявляет АТ IgM и IgG, более чувствителен и специфичен). АТ к *Entamoeba histolytica* в сыворотке при использовании РПГА выявляют почти у всех больных с амёбным абсцессом печени (АСТ и АЛТ повышены в 2–6 раз, щелочная фосфатаза — в 2–3 раза) и у большинства лиц с острой амёбной дизентерией. Диагностическим считают нарастание титра АТ при исследовании парных сывороток через 10–14 сут не менее чем в 4 раза или при однократном исследовании титр выше 1:128. АТ обычно не выявляют у бессимптомных цистовыделителей (только в 9% случаев), что свидетельствует о том, что для синтеза АТ необходимо внедрение возбудителя в ткани, и у пациентов с иммуносупрессией. Повышенный титр АТ может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет после полного выздоровления.

Специфические АТ в РИФ с амёбным Аг выявляют в 98–100% случаев клинически выраженного амёбного абсцесса печени, РИФ даёт положительный результат у 75–80% больных инвазивным амебиозом кишечника, особенно при молниеносном колите, амебоме и перитоните. При интерпретации результатов РИФ следует учитывать, что титр АТ 1:320 и выше свидетельствует, как правило, о клинически выраженной, чаще внекишечной форме амебиоза. В титре 1:80–1:160 АТ обнаруживают у больных амебиозом в момент обследования или переболевших в недавнем прошлом, а также в случае вялотекущих, стёртых форм кишечного амебиоза. Титр АТ 1:40 может быть выявлен у лиц с симптомами кишечного амебиоза при соответствующем эпидемическом анамнезе и неотягощённом статусе больного. В этом случае эффективно исследование парных сывороток. Подъ-

ём титра АТ после лечения свидетельствует в пользу амёбной этиологии процесса. Ложноположительный результат в титре 1:40 может быть зарегистрирован у больных с системными и онкологическими заболеваниями. Низкий титр АТ (1:20–1:40) нередко обнаруживают среди бессимптомных носителей возбудителя амебиаза. Последовательное неуклонное снижение у переболевших титра АТ ниже 1:20 — показатель эффективности лечения, подъём титров и появление клинических симптомов следует расценивать как рецидив болезни.

АТ IgM к *Entamoeba histolytica* в сыворотке при использовании ИФА выявляют почти у всех больных с амёбным абсцессом печени (более чем у 90%) и у большинства лиц с острой амёбной дизентерией (в 84% случаев). Они исчезают в течение 6 нед после эффективного лечения. АТ IgG выявляют примерно с такой же частотой, что и IgM, они указывают на текущую (при нарастании титра АТ) или ранее перенесённую (если содержание АТ не изменяется) инфекцию. При наличии симптомов диареи серологические тесты обычно положительны более чем у 90% больных, при их отсутствии — менее чем у 50%.

Определение АТ к *Entamoeba histolytica* применяют для диагностики амёбной инфекции (амёбной дизентерии), наблюдения за динамикой заболевания и последствий инфекции.

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз — заболевание, вызываемое облигатным внутриклеточным простейшим *Toxoplasma gondii*, имеющим сложный цикл развития. Окончательным хозяином токсоплазмы может быть домашняя кошка, а также дикие представители семейства кошачьих. При заражении кошки алиментарным путём паразиты проникают в эпителиальные клетки кишечника, где после нескольких бесполой генераций формируются макро- и микрогаметы. Половой процесс завершается образованием ооцист, которые выводятся во внешнюю среду. Человек — промежуточный хозяин паразита, но не выделяет возбудитель во внешнюю среду и не представляет эпидемической опасности для окружающих. В организме человека токсоплазмы размножаются только бесполом путём и проходят две стадии развития:

- эндозоит — бурно размножающаяся внутриклеточная форма, вызывающая разрушение клеток и воспалительную реакцию; наличие эндозоитов характерно для острой стадии токсоплазмоза;
- цисты — шарообразная форма паразита, окружённая плотной оболочкой и приспособленная к длительному существованию в организме человека; они локализуются в головном мозге, сетчатке глаза, мышцах и не вызывают воспалительной реакции; наличие цист характерно для хронической стадии токсоплазмоза; цисты продолжают медленно расти, их разрыв и разрушение приводит к рецидиву органических поражений.

Основной путь заражения токсоплазмозом — пероральный (употребление сырого мяса, овощей и ягод, загрязнённых почвой, через грязные руки при контакте с кошками). Однако для клинической практики не меньшее значение имеет конгенитальный путь заражения — внутриутробное заражение плода от беременной через плаценту. Доказано заражение плода только от женщин с первичной инфекцией, приобретённой во время данной бере-

менности. При заражении женщины в I триместре беременности врождённый токсоплазмоз у ребёнка регистрируют в 15–20% случаев, он протекает тяжело. При инфицировании в III триместре беременности инфицированными оказываются 65% новорождённых. У женщин с хроническим или латентным токсоплазмозом передача возбудителя плоду не доказана.

Следует различать инфицированность токсоплазмой (носительство) от собственно токсоплазмоза (заболевания), поэтому основным в лабораторной диагностике считают не сам факт обнаружения положительного иммунного ответа (АТ), а уточнение характера течения процесса — носительство или болезнь. Комплексное определение АТ классов IgM и IgG даёт возможность быстро подтвердить или опровергнуть диагноз. Основной метод в настоящее время — ИФА, позволяющий выявлять АТ классов IgM и IgG.

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ IgM И IgG К ТОКСОПЛАЗМЕ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ класса IgM к токсоплазме в сыворотке крови в норме отсутствуют.

АТ IgM появляются в острый период инфекции (на первой неделе в титре 1:10), достигают пика в пределах месяца (на 2–3-й неделе после заражения) и исчезают через 2–3 мес (самое раннее — через 1 мес). Их выявляют у 75% врождённо инфицированных новорождённых и у 97% инфицированных взрослых. Отрицательные результаты определения АТ IgM позволяют исключить острую инфекцию длительностью менее 3 нед, но не исключают инфекцию более продолжительного срока. При реинфекции титр АТ IgM вновь повышается (при наличии иммунодефицита не повышается, в таких случаях для диагностики показана компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, выявляющая множественные плотные округлые очаги). Наличие в крови пациентов ревматоидного фактора и/или антинуклеарных АТ может привести к ложноположительным результатам исследования. У лиц с иммунодефицитом АТ IgM в острый период инфекции обычно отсутствуют.

Ранняя диагностика токсоплазмоза особенно важна для беременных вследствие риска внутриутробного заражения плода, способного привести к гибели плода (самопроизвольному аборту) или рождению ребёнка с серьёзными поражениями. Специфическое лечение женщин на ранних стадиях инфекционного процесса снижает риск поражения плода на 60%. Поскольку АТ класса IgM не проникают через плаценту, обнаружение их в крови новорождённого свидетельствует о врождённой инфекции.

АТ класса IgG появляются в период реконвалесценции и у переболевших сохраняются до 10 лет. Определение АТ класса IgG применяют для диагностики периода реконвалесценции токсоплазмоза и оценки напряжённости поствакцинального иммунитета. Ложноположительные результаты исследования можно получить у больных СКВ и ревматоидным артритом. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на токсоплазмоз представлен на рис. 8-18.

Лицам с положительными титрами АТ на токсоплазмоз рекомендуют повторное проведение серологических исследований через 10–14 сут для установления динамики развития болезни. Отсутствие увеличения титров АТ свидетельствует о хроническом токсоплазмозе. Увеличение титров на 3–4 разведения сыворотки свидетельствует об активном течении инвазии.

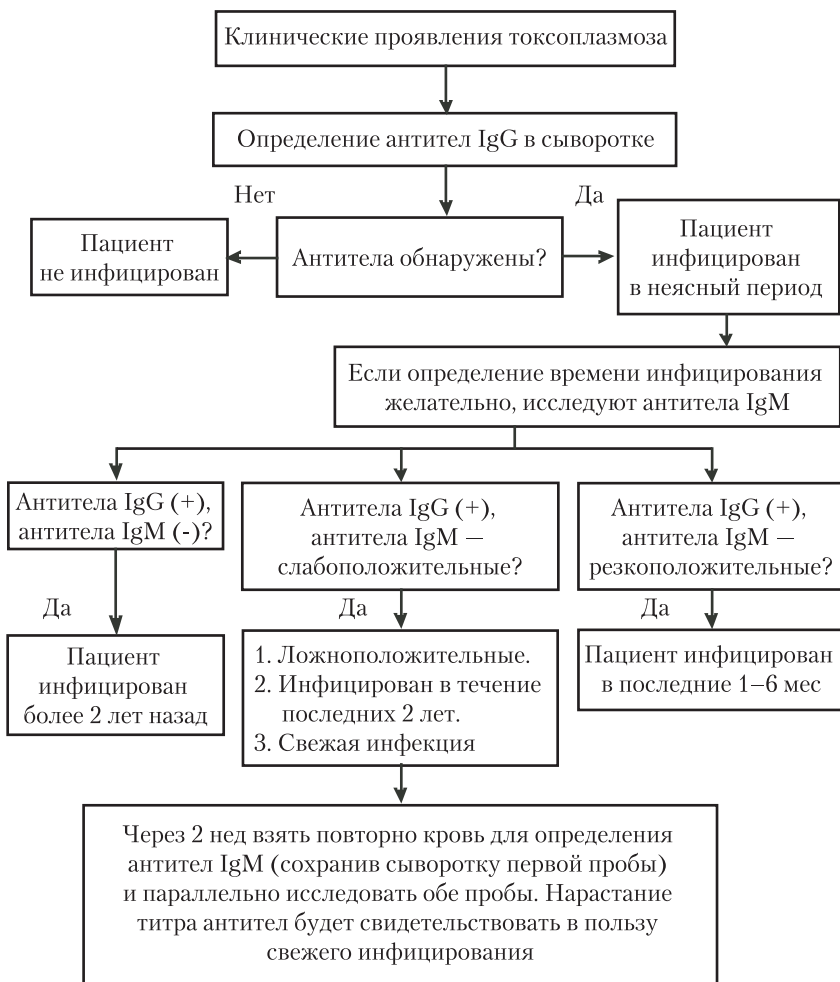


Рис. 8-18. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на токсоплазмоз.

Показания для назначения серологических исследований на токсоплазмоз:

- беременные по показаниям, с сероконверсией;
- больные токсоплазмозом, получающие специфическое лечение;
- дети, рождённые от матерей с отягощённым анамнезом по токсоплазмозу;
- эпидемически значимые контингенты: ветеринарные и другие специалисты, связанные в работе с кошками и собаками;
- больные с клиническими проявлениями, характерными для токсоплазмоза.

Лямблиоз

Возбудитель лямблиоза — *Lamblia intestinalis* (*Giardia lamblia*) относится к типу жгутиковых. В организме человека лямблии обитают в двенадцатиперстной и тощей кишке в вегетативной форме и в виде цисты. Лямблиоз встречаются повсеместно, лямблии выявляют у 10–12% практически здорового взрослого населения и у 50–80% детей. При попадании лямблий в организм человека они размножаются в огромном количестве и заселяют слизистую оболочку двенадцатиперстной и тощей кишки, приводя к нарушению перистальтики, пристеночного пищеварения и всасывания. Развивается дисфункция кишечника (диарея, иногда с примесью крови). В процесс могут быть вовлечены желчевыводящие пути и жёлчный пузырь (холангит, холецистит), а также поджелудочная железа.

Для диагностики заболевания наиболее часто исследуют испражнения (обнаружение цист и вегетативных форм возбудителя) и жёлчь, полученную при дуоденальном зондировании (частота обнаружения лямблий не превышает 50%). В связи с непостоянным выделением паразита с испражнениями необходимо проводить повторные анализы. В последние годы разработаны тест-системы на основе ИФА, позволяющие выявлять поверхностный Аг цист лямблий в кале. Диагностическая чувствительность метода составляет 90%, специфичность — 100%. Для получения положительного результата анализа достаточно наличия в пробах кала 10–15 цист лямблий. В части случаев возможны ложноположительные результаты исследования при наличии в кале других возбудителей паразитарных инфекций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ЛЯМБЛИЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к Аг *Lamblia intestinalis* в сыворотке крови в норме отсутствуют.

В последнее время для диагностики лямблиоза используют метод ИФА, позволяющий определить в крови больного содержание специфических АТ к Аг лямблий. Существующие тест-системы ИФА позволяют выявлять отдельно специфические АТ различных классов (IgM, IgA, IgG) или суммарные АТ. АТ класса IgM к Аг лямблий обнаруживают в крови на 10–14-е сутки после инвазии. Затем появляются АТ класса IgG и сохраняются на достаточно высоком уровне практически на всех стадиях заболевания. После полной элиминации паразита уровень специфических (IgG) и суммарных АТ резко снижается в течение 1–2 мес. АТ исчезают из крови полностью в течение 2–6 мес.

Паразитарные инвазии

Эхинококкоз

Эхинококкоз, тканевой гельминтоз, вызываемый личиночными стадиями *Echinococcus granulosus* или *Echinococcus multilocularis*. У человека *Echinococcus granulosus* вызывает образование однокамерных кист, главным образом в печени и лёгких (гидатидозный эхинококкоз), в то время как *Echinococcus multilocularis* — образование многокамерных (альвеолярных) очагов поражения (многокамерный эхинококкоз), обладающих способнос-

тью к инвазивному росту в прилегающих тканях. Диагностика заболевания представляет определённые трудности. Эозинофилию отмечают менее чем в 25% случаев.

АНТИТЕЛА К ЭХИНОКОККУ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к эхинококку в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Для диагностики эхинококкоза разработаны серологические методы диагностики: РПГА, РСК, реакция латекс-агглютинации с Аг из жидкости эхинококковых пузырей и ИФА.

Наиболее эффективен для диагностики эхинококкозов метод ИФА. Однако использование этого метода ограничено тем, что у многих носителей эхинококковых кист иммунный ответ не развивается, АТ в крови не образуются. ИФА даёт положительные результаты у 90% больных с кистами в печени и только у 50–60% больных с поражением лёгких. Высокие титры АТ (выше 1:400) имеют чувствительность 90% и специфичность менее 100% в случаях с дочерними пузырями цист в печени и на брюшине; 60% чувствительности — при поражении лёгких и костей; 10% — ложноположительные результаты (цистицеркоз, коллагенозы, злокачественные новообразования). После хирургического удаления кист определение АТ к эхинококку в сыворотке используют для контроля за радикальностью проведённой операции. Исчезновение АТ через 2–3 мес после операции свидетельствует о радикальности удаления кисты, снижение титра АТ и последующий его рост в послеоперационном периоде — о рецидиве кисты. В части случаев после успешного хирургического лечения повышенные титры могут держаться годами. Максимальная выявляемость эхинококкозов методом ИФА (до 98%) отмечена при локализации эхинококковых пузырей живого паразита в печени, брюшной полости и забрюшинном пространстве, а также при множественном и сочетанном поражении. При поражении лёгких, а также при наличии одной-трёх кист небольшого (до 2 см) размера эффективность серологической диагностики ниже и колеблется в пределах 70–80%. Наименее информативен метод ИФА при эхинококкозе нервной (спинной или головной мозг, глаз), мышечной или костной ткани, а также при погибшем и обызвествлённом паразите (чувствительность не превышает 40%). Высокие титры АТ могут быть у больных с активным процессом, чаще локализованным в органах брюшной полости. В случае лёгочной локализации кисты эхинококка (даже при наличии кисты больших размеров) титры АТ могут быть низкими.

Низкие титры АТ к эхинококку могут быть обнаружены в ранний период болезни (кисты диаметром до 2 см), а также при обызвествлённых оболочках ларвоцист; резкое снижение титров возможно при далеко зашедшем процессе, в поздней, неоперабельной стадии эхинококкозов.

При использовании серологических методов диагностики эхинококкозов возможны ложноположительные результаты при наличии в крови неспецифических АТ, сходных по структуре с АТ к эхинококку. Наиболее часто ложноположительные результаты выявляют при соматических и инфекционных заболеваниях, сопровождающихся обширными деструктивными процессами в поражённых органах (цирроз печени, туберкулёз лёгких и других тканей, онкологические заболевания). Ложноположительные реакции возможны при других гельминтозах (например, описторхоз, фасциолёз и цистицеркоз).

Серологические исследования используют для первичной диагностики эхинококкозов, оценки результатов оперативного и консервативного лечения и наблюдения за больными в динамике, а также для раннего выявления рецидивов заболевания. Локализация и жизнеспособность ларвоцист эхинококка гидатидозного и альвеолярного, интенсивность инвазии, а также состояние иммунной системы хозяина влияют на интенсивность образования АТ и выявляемость инвазированных с помощью серологических реакций.

Показания для назначения серологических исследований:

- наличие объёмного образования или кист в печени и других органах;
- эпидемиологически значимые контингенты — лица, относимые к группам риска (охотники и члены их семей, зоотехники, чабаны и пастухи, работники кожевенных предприятий т.д.), а также проживающие в очагах эхинококкозов.

Токсокароз

Токсокароз — широко распространённое заболевание. Возбудитель токсокароза — нематода *Toxocara canis*, обычно паразитирует у собак, волков, лисиц и других представителей семейства псовых. Клинические симптомы заболевания разнообразны. В зависимости от преобладающих симптомов выделяют висцеральную форму (23%) и глазную (67%). Токсокароз по клиническим проявлениям нередко напоминает аскаридоз. Наиболее постоянный симптом токсокароза — высокая эозинофилия периферической крови — до 60–80%. При тяжёлых формах заболевания можно обнаружить гранулематозные поражения различных органов и тканей.

Диагностика токсокароза сложна. Это обусловлено тем, что в организме человека токсокары не достигают половозрелого состояния, поэтому нельзя выявить взрослых особей или их яйца в образцах кала или дуоденального содержимого, как при других гельминтозах.

АНТИТЕЛА К *TOXOCARA CANIS* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Диагностический титр АТ к *Toxocara canis* в сыворотке 1:800 и выше.

Основной метод диагностики токсокароза — обнаружение АТ класса IgG к *Toxocara canis* в сыворотке крови методом ИФА с Аг токсокар при исследовании сыворотки крови у лиц с характерным комплексом симптомов: лимфаденопатия, гепатомегалия, бронхит, бронхиальная астма неясного генеза, уртикарная сыпь на фоне эозинофилии крови, лейкомоидная реакция эозинофильного типа с характерным эпидемическим анамнезом (например: геофагия) и др. Степень повышения титра АТ в крови коррелирует с тяжестью заболевания. У пациентов, имеющих симптоматику, характерную для токсокароза, титры АТ в ИФА 1:800 и выше подтверждают клинический диагноз. У лиц при отсутствии клинической симптоматики титр АТ 1:400 и ниже свидетельствует о контакте человека с возбудителем без развития патологического процесса.

Ложноположительные результаты анализа возможны у лиц с системными лимфопролиферативными заболеваниями и иммунодефицитом. Это приводит к необходимости проведения анализа клинической картины заболевания. Ложноотрицательные и сомнительные результаты анализа возможны у лиц с поражением токсокарами глаз в результате слабого ан-

тигенного воздействия. Лиц с низким положительным результатом ИФА (титр 1:200–1:400) ставят на диспансерный учёт и каждые 3 мес проводят серологическое исследование. При появлении клинической картины заболевания и повышении титров специфических АТ, врач принимает решение о проведении лечения. Повторные исследования содержания АТ в крови больного позволяют оценивать эффективность проводимого лечения — об эффективности свидетельствует снижение титра АТ.

Трихинеллёз

Возбудитель трихинеллёза — нематода *Trichinella spiralis*. Заболевание сопровождается лихорадкой, развитием отёков, миалгией и эозинофилией в крови. При тяжёлом течении возможно поражение миокарда и ЦНС.

АНТИТЕЛА К *TRICHINELLA SPIRALIS* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к *Trichinella spiralis* в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Для ранней серологической диагностики трихинеллёза используют определение АТ класса IgG методом ИФА. Чувствительность ИФА достигает 90–100%, специфичность — 70–80%. Специфические АТ появляются в крови инфицированного в период миграции личинок трихинелл и концентрации их в мышцах. Их выявление в серологических реакциях у лиц, заразившихся при употреблении в пищу мяса домашних животных (свины) с высокой или средней интенсивностью инвазии трихинеллами (200–500 личинок на 1 г мяса) происходит на 15–20-е сутки после заражения. При меньшей интенсивности инвазии сроки выявления АТ удлиняются. При заражении людей от диких животных (например, медведь, кабан, барсук, нутрия) АТ выявляют спустя 4–6 нед. В течение 2–4 мес титр АТ может нарастать, а через 4–5 мес после заражения начинает снижаться, однако остаётся на диагностическом уровне не менее 1,5 лет, а при интенсивной инвазии — до 2–2,5 лет и более. У больных с подозрением на трихинеллёз при первичном получении отрицательного или сомнительного результата реакции исследование крови необходимо повторить через 10–14 дней, нарастание титров подтверждает инвазию трихинеллами. Серологический диагноз трихинеллёза ставят на основании 4-кратного увеличения титра АТ. При невозможности исследования сыворотки в начале заболевания исследуют сыворотку крови, полученную в период реконвалесценции.

Специфическая терапия трихинеллоцидными препаратами вызывает подъём титров АТ, которые сохраняются в диагностических значениях на протяжении 6–12 мес, а затем снижаются. Лицам с подозрением на трихинеллёз, получавшим превентивное лечение, серологическое обследование проводят через 2–3 нед после лечения. У переболевших трихинеллёзом АТ сохраняются в течение длительного времени — до 2 лет и более.

Ложноположительные результаты анализа чаще регистрируют при острой фазе ряда гельминтозов (описторхоз, клонорхоз и др.), в связи с чем для дифференциальной диагностики необходимо тщательное изучение клинико-эпидемиологического анамнеза.

Показания к назначению серологических исследований:

- наличие клинических симптомов (лихорадка неясного генеза, отёк лица, миалгия, эозинофилия и др.), миокардиты, менингоэнцефалиты неясного генеза, лейкомоидная реакция по эозинофильному типу

неясного генеза у пациентов, употреблявших в пищу свинину, медвежатину, мясо кабана и других животных — потенциальных хозяев трихинелл;

- расшифровка случаев групповой заболеваемости трихинеллёзом (вспышки) и выявление контактных на эндемичных территориях (на неэндемичных территориях: при наличии в эпидемиологическом анамнезе указаний на употребление в пищу мяса животных — потенциальных хозяев трихинелл).

Описторхоз

Возбудитель описторхоза — трематода *Opisthorchis felineus*. Трематодоз печени протекает на ранней стадии в виде острого аллергоза с высокой эозинофилией крови, на поздней — с преимущественным поражением гепатобилиарной системы, с умеренно повышенным или нормальным содержанием эозинофилов. Серологическая диагностика (используют ИФА и РПГА) описторхоза на ранней стадии заболевания, до начала выделения яиц паразитом, — единственный метод лабораторной диагностики, при хроническом описторхозе — вспомогательный метод.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ ОПИСТОРХОЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к возбудителю описторхоза в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Чувствительность метода ИФА для диагностики заболевания в острую фазу приближается к 100%, в хронической фазе заболевания — к 70%, зависит от интенсивности инвазии. АТ класса IgM появляются в крови спустя 1 нед после инфицирования, достигают максимальных значений через 1,5–2 нед, а через 6–8 нед их титр начинает быстро снижаться. АТ класса IgG начинают синтезироваться на 2–3 нед позже АТ IgM. Их концентрация становится максимальной к 2–3-му месяцу после заражения и может держаться на таком уровне до 1 года и более. Однако при длительных сроках заболевания у больных нередко отмечают снижение титра специфических АТ ниже порога чувствительности диагностических методов вследствие связывания АТ с Аг гельминтов и образования ЦИК.

Ложноположительные результаты анализа возможны при исследовании сыворотки здоровых лиц в 1% случаев, больных непаразитарными заболеваниями (аллергозами, с патологией ЖКТ, гепатобилиарной системы, системными заболеваниями) — в 1,5%, токсоплазмозом — в 5,6%, токсокарозом — в 7,3%, эхинококкозом — в 15,4%, трихинеллёзом — в 20,0%, фасциолёзом — в 29,4% случаев.

В очагах описторхоза у коренных жителей регистрируют низкие показатели серологических реакций вследствие врождённой толерантности. У пришлого населения (например, рабочие-вахтовики, переселенцы и др.) вследствие отсутствия врождённой невосприимчивости к заражению *Opisthorchis felineus*, как правило, отмечают высокие показатели серологических реакций.

При серологической диагностике возможно получение ложноотрицательных результатов на фоне иммунодефицитных состояний вследствие сопутствующих хронических заболеваний или приёма медикаментов (антибиотиков, ГК, химиопрепаратов).

Показания к назначению серологических исследований:

- высокая эозинофилия крови или лейкомоидная реакция по эозинофильному типу у лиц, употреблявших в пищу речную рыбу;
- обследование лиц, работавших или проживавших в эндемичных по описторхозу районах, а на момент обследования страдающих заболеваниями желчевыводящих путей.

Грибковые инфекции

Аспергиллёз

Возбудитель аспергиллёза — условно-патогенные плесневые грибы рода *Aspergillus*. Заболевание характеризуется преобладанием поражения органов бронхолёгочной системы. Аллергический бронхопульмональный аспергиллёз выявляют у 1–2% пациентов с хронической астмой. Диагноз аллергического бронхопульмонального аспергиллёза ставят, если при обследовании выявляют сочетание следующих признаков (присутствуют более чем у 90% больных):

- приступы бронхиальной астмы;
- количество эозинофилов в периферической крови более $1 \times 10^9/\text{л}$ (часто более $3 \times 10^9/\text{л}$);
- быстро исчезающие или длительно сохраняющиеся ограниченные затенения на рентгенограммах органов грудной клетки;
- бронхоэктазы в области крупных бронхов при отсутствии изменений в более мелких бронхах при компьютерной томографии или бронхографии;
- положительные кожные пробы с Ag *Aspergillus*;
- повышение содержания общего IgE в сыворотке крови (обычно более 1000 МЕ/мл);
- повышение содержания *Aspergillus*-специфического IgE и IgG;
- выявление АТ к возбудителю аспергиллёза в сыворотке крови.

При микроскопии мазков и в посевах мокроты возбудители заболевания обнаруживают более чем у 60% больных. Поскольку *Aspergillus* широко распространены повсеместно и могут случайно попасть в культуру, их выявление при однократном посеве не может служить достоверным признаком аспергиллёза.

АНТИТЕЛА К ВОЗБУДИТЕЛЮ АСПЕРГИЛЛЁЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к возбудителю аспергиллёза в сыворотке крови в норме отсутствуют.

При серологическом исследовании АТ класса IgG к Ag *Aspergillus* выявляют в сыворотке крови большинства инфицированных и практически у всех больных, в лёгких которых при рентгенологическом исследовании обнаружен грибковый «шар» (около 90% случаев). Тест имеет 100% специфичность. Важно исследовать титр АТ в динамике. Для заболевания характерно нарастание титра АТ.

Более чувствительный серологический метод диагностики аспергиллёза — обнаружение Ag (галактоманна) аспергилл в крови. Используют латекс-тест и метод ИФА (более чувствительный). Чувствительность ИФА на галактоманн составляет 50–60%, при повторном исследовании достигает 90%, специфичность — 90–100% [Клясова Г.А., 2000].

Кандидоз

Чаще всего кандидоз вызывает *Candida albicans*. *Candida albicans* — овал-ные, размножающиеся почкованием и спорообразованием дрожжеподоб-ные грибы. В норме кандиды — представители резидентной микрофлоры слизистых оболочек полости рта, ЖКТ (в норме при бактериологическом исследовании кала содержание *Candida albicans* не превышает 10^4 КОЕ/мл) и женских мочеполовых органов. Основная причина кандидозной инфек-ции — иммуносупрессия, связанная с химиотерапией злокачественных опухолей или трансплантацией органов. Вторая по частоте причина сис-темного кандидоза — обширные ожоги и обширные хирургические вмеша-тельства, особенно на органах брюшной полости.

АНТИТЕЛА К *CANDIDA ALBICANS* В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

АТ к *Candida albicans* в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Диагностика поверхностного кандидоза основана на обнаружении эле-ментов гриба в окрашенном мазке. При висцеральных формах кандида-микоза большое диагностическое значение имеют серологические иссле-дования. Используют метод ИФА, позволяющий выявлять АТ класса IgG к *Candida albicans*. АТ обнаруживают иммуноферментным методом бо-лее чем у 90% больных уже в первые 2 нед заболевания, у переболевших они сохраняются до 5 лет. Для подтверждения диагноза важно следить за динамикой содержания АТ, 4-кратный подъём титров АТ между острой и реконвалесцентной стадиями позволяет предполагать этиологию забо-левания, 4-кратное снижение их уровня в процессе лечения — показатель успешной терапии заболевания.

Серологическая диагностика при поверхностном кандидамикозе неэф-фективна, только тяжёлые формы поражения кожи и слизистых оболочек сопровождаются повышением содержания АТ.

Определение АТ к *Candida albicans* необходимо для диагностики канди-доза различной локализации:

- гнойные воспалительные процессы;
- воспалительные заболевания лёгких;
- воспалительные заболевания глотки;
- воспалительные заболевания половых органов.

АНТИГЕН *CANDIDA ALBICANS*

Аг *Candida albicans* в сыворотке крови в норме отсутствует.

Тест применяют для непосредственного выявления кандидозного Аг в крови больных с инвазивным кандидозом. Этот тест более специфичен, чем выявление АТ. Величина выше 2 нг сывороточного кандидозного Аг (маннана) при ИФА предполагает инвазивный кандидоз. Чувствительность метода у онкологических больных составляет 65–70% при специфичности 100%. Для выявления Аг кандидоза в сыворотке крови исследование реко-мендуют проводить не реже 2 раз в неделю.

Перинатальные инфекции

Заражение плода во время развития в организме беременной может при-вести к различным инфекционным заболеваниям, объединённым общим названием — внутриутробная инфекция.. Ребёнок может заразиться раз-

личными возбудителями инфекционных заболеваний во время родов (при прохождении по инфицированным родовым путям) или после рождения (через материнское молоко и другие биологические жидкости). Инфекционные заболевания, развившиеся вследствие этих причин, получили название неонатальных инфекций (интра- и постнатальные). У многих новорождённых, заразившихся во время или после родов, инфекция может протекать бессимптомно. Однако у некоторых из них, особенно у недоношенных, развиваются выраженные клинические проявления заболевания с тяжёлым течением. Перинатальные инфекции — инфекционные заболевания, возникшие вследствие инфицирования плода во время внутриутробного развития, во время рождения или после рождения.

В последние годы отмечают значительное увеличение частоты врождённых инфекций, причём преимущественно вирусной этиологии. Вирусные инфекции вызывают до 80% врождённых пороков развития у детей, среди них ведущее место занимают поражения ЦНС, а также врождённые пороки сердца и почек. Многочисленные научные данные свидетельствуют об этиологической связи врождённых пороков развития у детей с вирусными инфекциями, перенесёнными во время беременности, или с трансплацентарной передачей вирусов от беременной с персистентной формой инфекции.

К наиболее распространённым перинатальным инфекциям относят герпетическую, ЦМВ-, парвовирусную и токсоплазменную инфекции, краснуху, хламидиоз. Своевременная диагностика и лечение этих инфекций у женщин — актуальная проблема современной клинической практики.

Вирусологическое обследование новорождённых и беременных позволяет диагностировать вирусную инфекцию у подавляющего большинства обследованных (до 98%).

Ранняя и своевременная диагностика вирусной инфекции у беременных и врождённой инфекции у детей позволяет выработать оптимальную терапевтическую тактику ведения, рационально применять препараты с противовирусной направленностью с целью снижения вероятности возникновения у детей пороков развития.

При подозрении на внутриутробную инфекцию чаще всего проводят обследование беременных на наличие маркёров герпетической, ЦМВ-, парвовирусной, хламидийной и токсоплазменной инфекций, а также краснухи. Отрицательные результаты исследований в большинстве случаев позволяют исключить возможность инфицирования плода. Если есть подозрение на интра- и постнатальную инфекцию, необходимо проводить параллельное исследование крови матери и ребёнка. При этом возможны различные ситуации, вызывающие у врачей затруднения при интерпретации результатов. Наиболее часто встречающиеся из них приведены в табл. 8-7.

При использовании в оценке данных, приведённых в табл. 8-7, необходимо учитывать, что выявление у новорождённого только АТ IgG малоинформативно из-за трансплацентарного проникновения материнских АТ в его организм при внутриутробном развитии. Поэтому для исключения инфицированности необходимо определять АТ IgG в динамике у ребёнка в 1, 3, 6 и 11–12 месяцев, а при появлении клинических признаков заболевания использовать методы прямого обнаружения возбудителя (ПЦР, обнаружение Аг методом РИФ или ИФА).

В части случаев при обследовании новорождённых на наличие внутриутробных инфекций возможен ложноотрицательный результат серологического

исследования вследствие влияния высокой концентрации материнских АТ класса IgG, «маскирующих» наличие АТ IgM у ребёнка, или иммунологической толерантности (неспособность организма к иммунному ответу и синтезу АТ). В связи с этим при наличии клинических проявлений заболевания необходимо использовать методы прямого обнаружения возбудителя.

Таблица 8-7. Интерпретация результатов лабораторного обследования матери и ребёнка

Результат исследования	Оценка и рекомендации
Наличие АТ у матери и ребёнка к одному и тому же возбудителю (возбудителям)	Наличие АТ IgM указывает на врождённую инфекцию. Если повышен титр АТ IgG, необходимо провести исследование АТ в динамике через 1-2 мес. При необходимости следует использовать методы прямого обнаружения возбудителя (ПЦР, обнаружение Аг методом РИФ или ИФА)
Обнаружение АТ у матери и их отсутствие у новорождённого при наличии у него клинической картины заболевания, а также при обследовании ребёнка, родившегося от инфицированной матери	Использовать методы прямого обнаружения возбудителя (ПЦР, обнаружение Аг методом РИФ или ИФА) у ребёнка или исследовать титр АТ в динамике в течение первого года жизни, так как инфицирование исключить нельзя (может быть иммунологическая толерантность, когда не происходит синтеза АТ)
Обнаружение высоких титров АТ IgG у ребёнка вскоре после рождения	Повышенное содержание АТ IgG свидетельствует скорее о пассивном иммунитете, полученном от матери, чем о врождённой инфекции. Для уточнения ситуации необходимо исследовать титр АТ IgM или следить за динамикой АТ IgG (если ребёнок не инфицирован, их титр к возрасту 4-6 мес резко снижается)
Обнаружение у ребёнка АТ и/или возбудителей (Аг) при отсутствии АТ у матери	Внутриутробное инфицирование или инфицирование во время родов; возможно заражение ребёнка через молоко матери или при переливании крови и её компонентов; в отдельных случаях не исключено инфицирование медперсоналом. Ситуация возможна у женщин, лечившихся по поводу инфекции, в случае наступления беременности на фоне лечения или в первые месяцы после лечения
Титр специфических АТ IgG в сыворотке крови ребёнка превышает титр аналогичных АТ у матери (при отсутствии АТ IgM и IgA)	Результаты исследования не могут свидетельствовать об инфицировании ребёнка. Необходимо исследовать титр АТ в динамике и использовать методы прямого обнаружения возбудителя (ПЦР, обнаружение Аг методом РИФ или ИФА)
Наличие АТ IgM и/или IgA (для хламидиоза) у ребёнка	Свидетельствует об инфицировании ребёнка (АТ IgM через плаценту не проникают)
Появление АТ IgM и/или IgA (для хламидиоза) наряду с АТ IgG или только IgG у ранее серонегативного ребёнка (сероконверсия)	Свидетельствует о первичной инфекции

Полимеразная цепная реакция в диагностике инфекционных заболеваний

ПЦР — один из методов ДНК-диагностики, позволяющий увеличить количество копий детектируемого участка генома (ДНК) бактерий или вирусов в миллионы раз с использованием фермента ДНК-полимеразы. Тестируемый специфический для данного генома отрезок нуклеиновой кислоты многократно умножается (амплифицируется), что позволяет его идентифицировать. Сначала молекула ДНК бактерий или вирусов нагреванием разделяется на две цепи, затем в присутствии синтезированных ДНК-праймеров (последовательность нуклеотидов специфична для определяемого генома) происходит связывание их с комплементарными участками ДНК, синтезируется вторая цепь нуклеиновой кислоты вслед за каждым праймером в присутствии термостабильной ДНК-полимеразы. Получается две молекулы ДНК. Процесс многократно повторяется. Для диагностики достаточно одной молекулы ДНК, то есть одной бактерии или вирусной частицы. Введение в реакцию дополнительного этапа — синтеза ДНК на молекуле РНК при помощи фермента обратной транскриптазы — позволило тестировать РНК-вирусы, например вирус ВГС. ПЦР — трёхступенчатый процесс, повторяющийся циклично: денатурация, отжиг праймеров, синтез ДНК (полимеризация). Синтезированное количество ДНК идентифицируют методом ИФА или электрофореза.

В ПЦР можно использовать различный биологический материал — сыроворотку или плазму крови, соскоб из уретры, биоптат, плевральную жидкость, ликвор и т.д. В первую очередь ПЦР применяют для диагностики инфекционных болезней, таких как ВГВ, ВГС, ВГД, ЦМВ-инфекция, инфекционные заболевания, передающиеся половым путём (гонорея, хламидийная, микоплазменная, уреаплазменная инфекции), туберкулёз, ВИЧ-инфекция и т.д.

Преимущество ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний перед другими методами исследований заключается в следующем:

- возбудитель инфекции можно обнаружить в любой биологической среде организма, в том числе и материале, получаемом при биопсии;
- возможна диагностика инфекционных болезней на самых ранних стадиях заболевания;
- возможна количественная оценка результатов исследований (сколько вирусов или бактерий содержится в исследуемом материале);
- высокая чувствительность метода; например, чувствительность ПЦР для выявления ДНК вируса ВГВ в крови составляет 0,001 пг/мл (приблизительно 4×10^2 копий/мл), в то время как чувствительность метода гибридизации ДНК с использованием разветвлённых зондов — 2,1 пг/мл (приблизительно 7×10^5 копий/мл).

Обнаружение вируса гепатита С

НСV в материале в норме отсутствует.

В отличие от серологических методов диагностики ВГС, где обнаруживают АТ к НCV, ПЦР позволяет выявить наличие непосредственно РНК НCV и количественно выразить его концентрацию в исследуемом материале.

ле. Тест имеет видовую специфичность и высокую чувствительность: десяти молекул РНК HCV в исследуемом материале достаточно для его выявления. Обнаружение АТ к HCV подтверждает лишь факт инфицирования пациента, но не позволяет судить об активности инфекционного процесса (о репликации вируса) и прогнозе заболевания. Кроме того, АТ к HCV обнаруживают как в крови больных острым и хроническим гепатитом, так и у тех пациентов, кто болел и выздоровел, а нередко АТ в крови появляются только через несколько месяцев после появления клинической картины заболевания, что затрудняет диагностику. Обнаружение HCV в крови с использованием ПЦР — более информативный метод диагностики. Выявление в ПЦР РНК HCV свидетельствует о виремии, позволяет судить о репликации вируса в организме и служит одним из критериев эффективности противовирусной терапии. Обнаружение РНК HCV с помощью ПЦР на ранних этапах развития вирусной инфекции на фоне полного отсутствия каких-либо серологических маркёров может служить самым ранним свидетельством инфицирования. Однако изолированное выявление РНК HCV на фоне полного отсутствия каких-либо других серологических маркёров не может полностью исключить ложноположительный результат ПЦР. В таких случаях необходима всесторонняя оценка клинических, биохимических и морфологических исследований с повторным неоднократным подтверждением наличия инфекции ПЦР. Алгоритм диагностики ВГС с использованием метода ПЦР приведён на рис. 8-19.

Большое значение имеет применение метода ПЦР у больных с хроническим ВГС, так как у большинства из них отсутствует корреляция между наличием вирусной репликации и активностью печёночных ферментов. В таких случаях только ПЦР позволяет судить о наличии вирусной репликации, особенно если конечный результат выражают количественно. В большинстве случаев заболевания исчезновение из сыворотки крови РНК HCV происходит позже нормализации печёночных ферментов, поэтому их нормализация не может служить основанием для прекращения противовирусного лечения.

Практически важно для выявления РНК HCV исследовать методом ПЦР не только сыворотку крови, но и лимфоциты, гепатобиоптаты. Вирусы удаётся обнаружить в 2–3 раза чаще в ткани печени, чем в сыворотке крови. При оценке результатов исследования сыворотки крови на РНК HCV следует помнить, что виремия может носить флюктуирующий характер (как и изменение активности ферментов). Поэтому после положительных результатов исследования ПЦР можно получить отрицательный результат и наоборот. В таких случаях для разрешения возникающих сомнений лучше исследовать гепатобиоптаты.

Обнаружение РНК HCV в материале с помощью ПЦР используют в следующих целях:

- разрешение сомнительных результатов серологических исследований;
- дифференциация ВГС от других форм гепатита;
- выявление острой стадии заболевания по сравнению с перенесённой инфекцией или контактом; определение стадии инфицированности новорождённых от серопозитивных по HCV матерей;
- контроль эффективности противовирусного лечения.

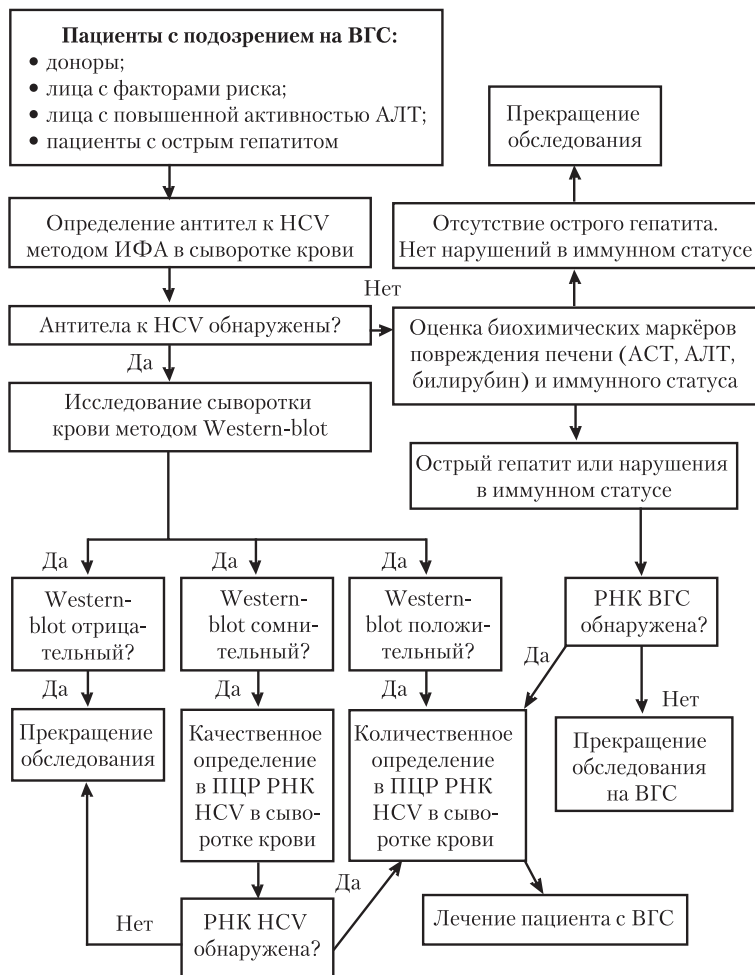


Рис. 8-19. Алгоритм диагностики ВГС

Все вышеизложенные особенности оценки результатов и подходов к диагностике HCV с использованием ПЦР относятся и к другим инфекциям.

Метод ПЦР позволяет не только выявить РНК HCV в исследуемом материале, но и установить его генотип. Определение генотипа вируса имеет большое значение для подбора пациентов с хроническим ВГС к проведению лечения интерфероном-альфа и рибавирином. Лабораторные показания к лечению хронического ВГС интерфероном альфа следующие:

- повышение активности трансаминаз;
- наличие РНК HCV в крови;
- генотип 1 HCV;
- высокая вирусемия в крови (более 8×10^5 копий/мл).

В настоящее время можно количественно определять содержание РНК HCV в сыворотке крови методом ПЦР, что имеет большое значение для контроля за лечением интерфероном альфа. Уровень вирусемии оценивают следующим образом: при содержании РНК HCV от 10^2 до 10^4 копий/мл — слабая; от 10^5 до 10^7 копий/мл — средняя, выше 10^8 копий/мл — высокая. При эффективном лечении уровень вирусемии снижается.

Обнаружение вируса гепатита В

HBV в материале в норме отсутствует.

Примерно 5–10% случаев цирроза и других хронических заболеваний печени обусловлено хроническим ВГВ. Маркёрами активности таких заболеваний служат HB_sAg и ДНК вируса в сыворотке крови.

ПЦР позволяет определять в исследуемом материале (крови, пунктате печени) ДНК HBV как качественно, так и количественно. Качественное определение HBV в материале позволяет подтвердить наличие вируса в организме больного и тем самым устанавливает патогенез заболевания. Количественный метод определения содержания ДНК HBV в исследуемом материале даёт важную информацию об интенсивности развития заболевания, эффективности лечения и развитии резистентности к антивирусным препаратам. Для диагностики вирусного гепатита методом ПЦР в сыворотке крови в настоящее время применяют тест-системы, их чувствительность составляет 50–100 копий в пробе, что позволяет детектировать вирус при его концентрации 5×10^3 – 10^4 копий/мл. ПЦР при вирусном ВГВ безусловно необходима для суждения о вирусной репликации. Вирусную ДНК в сыворотке крови обнаруживают у 50% больных при отсутствии HB_sAg. Материалом для выявления ДНК HBV может служить сыворотка крови, а также лимфоциты и гепатобиоптаты. Оценка результатов исследования на ДНК HBV во многом аналогична описанному для ВГС.

Обнаружение ДНК HBV в материале с помощью ПЦР необходимо в следующих случаях:

- разрешение сомнительных результатов серологических исследований;
- выявление острой стадии заболевания по сравнению с перенесённой инфекцией или контактом;
- контроль эффективности противовирусного лечения.

Существует зависимость между исходом острого ВГВ и концентрацией ДНК HBV в крови больного. При низком уровне вирусемии (менее 0,5 пг/мкл) процесс хронизации инфекции близок к нулю, при концентрации ДНК HBV от 0,5 до 2 пг/мл хронизация процесса происходит у 25–30% больных,

а при высоком уровне виремии (более 2 пг/мл) острый ВГВ чаще всего переходит в хронический.

Показаниями для лечения хронического ВГВ интерфероном альфа следует считать наличие маркёров активной репликации вируса (выявление $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$, $\text{HB}_\text{c}\text{Ag}$ и ДНК HBV в сыворотке крови в течение предшествующих 6 мес). Критерием оценки эффективности лечения служит исчезновение $\text{HB}_\text{e}\text{Ag}$ и ДНК HBV в крови, что обычно сопровождается нормализацией активности трансаминаз и долговременной ремиссией заболевания.

Обнаружение вируса иммунодефицита человека

ВИЧ в материале в норме отсутствует.

Метод ПЦР для обнаружения РНК ВИЧ может быть качественным и количественным. Качественное обнаружение РНК вируса иммунодефицита человека с помощью ПЦР используют в следующих случаях:

- неонатальный скрининг;
- подтверждение результатов скринингового серологического исследования;
- скрининг пациентов с высоким риском инфицирования;
- разрешение сомнительных результатов по иммуноблоттинговому исследованию;
- контроль эффективности противовирусного лечения;
- определение стадии заболевания (переход инфицированности в заболевание).

Прямое количественное определение РНК ВИЧ с помощью ПЦР позволяет более точно, чем определение содержания CD4^+ -клеток, предсказать скорость развития заболевания у лиц, инфицированных ВИЧ, следовательно, более точно оценить их выживаемость. Высокое содержание вирусных частиц обычно коррелирует с выраженным нарушением иммунного статуса и низким содержанием CD4^+ -клеток. Низкое содержание вирусных частиц обычно коррелирует с более благополучным иммунным статусом и более высоким содержанием CD4^+ -клеток. Содержание вирусной РНК в крови позволяет предсказать переход заболевания в клиническую стадию. Вероятность развития СПИДа в 10,8 раза больше у лиц с содержанием ВИЧ-1 в крови более 10 000 копий/мл, чем у лиц с содержанием ВИЧ-1 в крови ниже 10 000 копий/мл. При инфекции ВИЧ прогноз непосредственно зависит от уровня виремии. Снижение уровня виремии при лечении улучшает прогноз заболевания.

Группой экспертов США разработаны показания для терапии пациентов с ВИЧ. Лечение показано пациентам с количеством CD4^+ -клеток в крови менее 300 в 1 мкл или уровнем РНК ВИЧ в сыворотке выше 20 000 копий/мл (ПЦР). Оценку результатов антиретровирусной терапии лиц, инфицированных ВИЧ, проводят по снижению содержания сывороточной РНК ВИЧ. При эффективном лечении уровень виремии должен снижаться в 10 раз в течение первых 8 нед и быть ниже предела чувствительности ПЦР (меньше 500 копий/мл) через 4–6 мес после начала терапии.

Обнаружение вируса гепатита D

Для диагностики ВГД используют обнаружение РНК вируса в сыворотке крови или плазме методом ПЦР. Наличие РНК вируса свидетельствует об

активности процесса и коррелирует с максимумом воспалительно-некротических изменений в печени.

Обнаружение вируса гепатита E

РНК HEV появляется в крови через 2–3 нед после заражения. Вирусемия свидетельствует о факте заражения и длится в среднем в течение 3 мес, а в части случаев — до 6 мес.

При ВГЕ в ранние стадии заболевания вирусную РНК методом ПЦР можно выявить у 75% больных в сыворотке крови. Нередко РНК обнаруживаются даже в инкубационный период инфекции.

Обнаружение вируса гепатита G

Обнаружение в крови РНК HGV методом ПЦР служит основным лабораторным методом диагностики этой формы вирусного гепатита. Выявление РНК HGV в крови указывает на активное течение заболевания.

Обнаружение цитомегаловируса

Обнаружение частиц вируса в крови больного с помощью ПЦР используют для диагностики ЦМВ-инфекции и контроля эффективности противовирусного лечения. В отличие от серологических методов диагностики ЦМВ-инфекции, при которых выявляют АТ к ЦМВ, ПЦР позволяет выявить наличие непосредственно ЦМВ и количественно выразить его концентрацию в сыворотке крови. Выявление ЦМВ имеет большое значение в диагностике перинатальной патологии. Внутриутробная и перинатальная передача ЦМВ может иметь тяжёлые последствия. ЦМВ-инфекция во время беременности часто протекает в субклинической форме и сопровождается относительно невыраженными симптомами. ПЦР в таких случаях позволяет выявить этиологический фактор заболевания. Материалом для исследования могут служить клетки осадка мочи (новорождённых детей), эпителий цервикального канала больных женщин, околоплодные воды, соскобы с конъюнктивы глаз и уrogenитального тракта, слюна, пунктаты печени.

Обнаружение вируса простого герпеса типов 1 и 2

В последнее время для диагностики герпетической инфекции используют выявление ДНК ВПГ 1 и 2 в материале из везикул и язв кожных покровов или слизистых оболочек (включая конъюнктиву глаз) методом ПЦР (очень чувствительный, специфичный и быстрый метод диагностики). Этот метод можно использовать для выявления вируса в ликворе. Отрицательный результат ПЦР не позволяет исключить герпетическую инфекцию, так как из-за короткого репродуктивного цикла возбудителя (в эпителиальных клетках составляет всего 20 ч) материал для исследования может быть взят слишком рано или поздно. Положительный результат ПЦР свидетельствует только о наличии вируса в организме человека, но не позволяет отличить носительство от активно текущей инфекции.

Обнаружение вируса папилломы человека

Вирусы папилломы человека (*human papillomavirus* — HPV) — малые ДНК-содержащие онкогенные вирусы, инфицирующие эпителиальные

клетки и индуцирующие пролиферативные поражения. В настоящее время выделено более 70 типов вируса папилломы человека. Эпидемиологический анализ данных исследований на наличие вируса папилломы человека позволил выдвинуть концепцию об участии вирусов этой группы в развитии эпителиальных злокачественных новообразований. Типы вируса папилломы человека, выявляемые при различных поражениях кожи и слизистых оболочек, приведены в табл. 8-8.

Таблица 8-8. Типы вируса папилломы человека, выявляемые при различных поражениях кожи и слизистых оболочек

Клинические проявления	Тип вируса папилломы человека
Кожные поражения	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
Поражения слизистых оболочек гениталий	
<i>Condylomata accuminata</i>	6, 11, 42–44, 54
Некондиломатозные поражения	6, 11, 16, 18, 30, 31, 33–35, 39, 40, 42, 43, 51, 52, 55–59, 61, 64, 67–70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Поражения других слизистых оболочек	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома шеи, языка	2, 6, 11, 16, 18, 30

Более 90% всех цервикальных карцином позитивны на присутствие вирусов папилломы человека. Наиболее часто в материале из опухолей шейки матки обнаруживают типы вирусов 16 и 18.

Вирусы папилломы человека типа 6 и 11 признаны этиологическим началом рецидивирующего респираторного папилломатоза, обычно поражающего носоглотку, трахею, гортань, способного прогрессировать и стать распространенным бронхопульмональным заболеванием. В большинстве случаев папилломатоз бывает доброкачественным, однако может трансформироваться в плоскоклеточную карциному.

ДНК вируса папилломы человека типа 16 часто выявляют в клетках урогенитальной карциномы у пациентов с иммунодефицитом.

Единственный метод обнаружения вирусов папилломы человека при перечисленных заболеваниях — метод ПЦР. Материалом для исследования служат пунктаты опухолей, лимфатических узлов, отделяемое из влагалища, носа, трахеи, моча. Обнаружение в исследуемом материале вируса папилломы человека определённого типа ещё не говорит о наличии у пациента злокачественной опухоли, но требует проведения гистологического исследования субстрата болезни и последующего динамического наблюдения за ним. Те женщины, у которых длительно персистирует вирус папилломы

человека в шейке матки, имеют примерно в 65 раз более высокий риск развития рака шейки матки. Риск ещё выше (130-кратный) у женщин старше 30 лет, если они инфицированы типами 16 или 18 вируса папилломы человека.

Высказывают мнение о важной роли обнаружения вирусов папилломы человека в биоптатах лимфатических узлов при цервикальной карциноме для определения объёма оперативного лечения и выявления интактных и поражённых метастазами лимфатических узлов. При нахождении вирусов папилломы человека в лимфатических узлах, даже при отсутствии гистологических признаков их опухолевого поражения, результаты исследования необходимо расценивать, как наличие метастазов в лимфатические узлы.

По результатам исследований на вирус папилломы человека методом ПЦР, проведённых до и после лечения, можно оценивать его эффективность.

Обнаружение микобактерий туберкулёза

Микобактерии туберкулёза в материале в норме отсутствуют.

В отличие от серологических методов диагностики туберкулёзной инфекции, выявляющих АТ к микобактериям туберкулёза, ПЦР позволяет обнаружить непосредственно ДНК микобактерий туберкулёза и количественно выразить их концентрацию в исследуемом материале. Исследуемым материалом может быть мокрота, лаважная жидкость, моча, пунктаты из различных органов и кист и др. Тест имеет видовую специфичность и высокую чувствительность (более 95%). Микробиологическая диагностика туберкулёза в настоящее время — основной метод выявления больных и мониторинга эффективности лечения. Однако микробиологические анализы на туберкулёз чрезвычайно продолжительны и имеют низкую чувствительность (выявление положительных проб не превышает 50%). Диагностика туберкулёза с помощью ПЦР имеет большое диагностическое значение (время исследования составляет 4–5 ч). Для детекции ДНК достаточно, чтобы в исследуемом материале было около 10 микобактерий. Обнаружение ДНК микобактерий туберкулёза в материале с помощью ПЦР необходимо в следующих случаях:

- быстрое обнаружение источника инфекции;
- диагностика лёгочного туберкулёза;
- диагностика туберкулёза внелёгочной локализации;
- контроль эффективности противотуберкулёзного лечения;
- раннее выявление рецидивов.

Вместе с тем следует отметить, что применение ПЦР для диагностики туберкулёза не заменяет бактериологического метода.

Обнаружение *Helicobacter pylori*

***Helicobacter pylori* в исследуемом материале в норме отсутствует.**

Helicobacter pylori отводят ведущую роль в этиологии хронического гастрита, язвенной болезни.

Материалом для исследования служат биоптаты слизистой оболочки желудка и кал. Диагностическая чувствительность ПЦР для выявления *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка составляет

88–95,4%, специфичность — 100%; в копрофильтратах — 61,4–93,7% и 100% соответственно [Makristathis A. et al., 1998; Watanabe T. et al., 1998].

Обнаружение гонококков

Гонококки в материале из уретры в норме отсутствуют.

ПЦР позволяет установить наличие непосредственно ДНК гонококков и количественно выразить их концентрацию в исследуемом материале. Исследуемым материалом могут быть мокрота, лаважная жидкость, моча, пунктаты из различных органов и кист и др. Тест имеет видовую специфичность и высокую чувствительность (более 95%). ПЦР-диагностика гонореи даёт положительные результаты даже при хронических формах заболеваний, когда результаты бактериоскопических и бактериологических исследований отрицательны.

Обнаружение гонококков в материале с помощью ПЦР используют для диагностики гонококковой инфекции и контроля эффективности лечения.

Обнаружение микоплазм

Микоплазмы в исследуемом материале в норме отсутствуют.

Микоплазмы относят к условно патогенным микроорганизмам. Они персистируют и паразитируют на мембранах эпителиальных клеток и могут локализоваться как экстра-, так и интрацеллюлярно. Известно около 11 видов микоплазм, для которых человек служит естественным хозяином. Из них клиническое значение имеют *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. fermentas*, *U. urealyticum*.

Метод ПЦР выявляет непосредственно ДНК микоплазм в исследуемом материале. Для обнаружения микоплазм при заболеваниях лёгочной системы лучшим материалом для ПЦР служит жидкость, полученная в процессе бронхиального лаважа. При заболеваниях мочевыводящего тракта исследуют мочу, отделяемое из уретры, влагалища, цервикального канала, сок предстательной железы. Наиболее часто при урогенитальных инфекциях обнаруживают *U. urealyticum* — в 20–50% случаев, *M. hominis* — в 10–25%.

Обнаружение *Chlamydia trachomatis*

***Chlamydia trachomatis* в материале из уретры в норме отсутствуют.**

Диагностика хламидиоза с помощью ПЦР — наиболее чувствительный и специфичный метод из всех, используемых в лабораториях в настоящее время. Чувствительность метода составляет 95–97%, а специфичность — 95–98%. Обнаружение *Chlamydia trachomatis* в материале из уретры с помощью ПЦР используется в следующих случаях:

- скрининг в популяции с высоким риском инфицирования;
- обнаружение *Chlamydia trachomatis* в моче;
- разрешение сомнительных результатов других методов исследования;
- контроль эффективности проводимого лечения.

При урогенитальных инфекциях *Chlamydia trachomatis* в материале из уретры методом ПЦР обнаруживают в 15–40% случаев. *Chlamydia trachomatis* играют важную роль в развитии хронического простатита. Наибольший интерес в этом плане представляют случаи абактериального хронического простатита. Материалом для исследования могут служить секрет предстательной железы, полученный после её массажа, эякулят, биоптат.

Глава 9

Гормональные исследования

Гормоны — группа соединений различной химической структуры, характеризующихся способностью после выделения из клеток, в которых они образуются, достигать клеток-мишеней (чаще всего с кровью) и путём связывания со специфическими белковыми молекулами клеток-мишеней (рецепторами) вызывать в последних более или менее специфические изменения метаболизма. У человека описаны приблизительно 100 гормонов. После инактивации гормоны выводятся из организма в неактивной форме. Скорость образования и разрушения гормонов зависят от потребностей организма.

Основные места синтеза гормонов — гипоталамус, передняя и задняя доли гипофиза, щитовидная и паращитовидная железы, островки поджелудочной железы, кора и мозговой слой надпочечников, половые железы, плацента, определённые клетки ЖКТ, головного мозга, миокарда, жировой ткани. Гормоны также могут образовывать опухоли неэндокринных тканей (так называемая эктопическая продукция гормонов).

Транспорт гормонов осуществляется кровью. Большинство гормонов (особенно белковой и пептидной природы) хорошо растворимы в воде, следовательно, и в плазме крови. Исключение составляют T_4 и стероидные гормоны. Они транспортируются кровью с помощью специальных белков-носителей. Растворимость и взаимодействие с носителем влияют на период полураспада гормонов в крови. Большинство пептидных гормонов имеют очень короткий период полураспада — 20 минут и меньше. Гидрофобные стероидные гормоны имеют значительно больший период полураспада (кортизол приблизительно 1 ч, T_4 — 7 дней).

Гормоны циркулируют в крови в очень низких концентрациях (обычно приблизительно 10^{-6} – 10^{-9} моль/л), но количество молекул, соответствующих этой концентрации, огромно (10^{17} – 10^{14} молекул/л) — практически триллионы молекул в 1 л крови. Это огромное количество молекул гормонов делает возможным их влияние на каждую отдельную клетку организма и регуляцию её специфических метаболических процессов. Циркулирующие гормоны не действуют на все клетки одинаково. Избирательность действия гормонов обеспечивают специфические рецепторные белки, локализованные на клеточной мембране или в цитоплазме клеток-мишеней. Количество рецепторов на клеточных мембранах может составлять тысячи и даже десятки тысяч. Количество рецепторов на клетке-мишени непостоянно и регулируется, как правило, действием соответствующих гормонов. Обычно, при постоянно повышенной концентрации гормона в крови, количество его рецепторов уменьшается. Специфичность рецепторов во многих случаях невысока, поэтому они могут связывать не только гормоны, но и соединения, похожие на них по структуре. Последнее обстоятельство может стать причиной нарушения гормональной регуляции, проявляющейся резистентностью тканей к действию гормонов.

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы

Существует тесная взаимосвязь между нервной и эндокринной системами. Единство нервной и гуморальной регуляции в организме обеспечивается тесной анатомической и функциональной связью гипофиза и гипоталамуса. Гипоталамус — высший вегетативный центр, координирующий функции различных систем для удовлетворения потребностей всего организма. Он играет ведущую роль в поддержании оптимального уровня обмена веществ (белкового, углеводного, жирового, водного и минерального) и энергии, в регуляции теплового баланса организма, функций пищеварительной, сердечно-сосудистой, выделительной, дыхательной и эндокринной систем. Под контролем гипоталамуса находятся такие железы внутренней секреции, как гипофиз, щитовидная железа, половые железы, надпочечники, поджелудочная железа. Гипоталамус имеет обширные анатомические и функциональные связи с другими структурами головного мозга.

Регуляция секреции тропных гормонов гипофиза осуществляется выделением гипоталамических нейрогормонов. Гипоталамус образует специфические медиаторы — рилизинг-гормоны, которые по сосудам портальной системы гипоталамуса-гипофиза поступают в гипофиз и, воздействуя непосредственно на его клетки, стимулируют или тормозят секрецию гормонов. Сеть кровеносных капилляров, относящихся к портальной системе гипоталамус-гипофиз, образует вены, которые проходят по ножке гипофиза, а затем разделяются на вторичную капиллярную сеть в передней доле гипофиза. Гормоны гипоталамуса и гипофиза относятся к белковым и пептидным гормонам.

Гормоны гипоталамуса

Стимуляцию секреции тропинов аденогипофиза осуществляют следующие гормоны гипоталамуса (рис. 9-1):

- кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ);
- тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ);
- гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ);
- пролактин-рилизинг гормон (ПРГ);
- соматотропин-рилизинг гормон (СТРГ);
- меланотропин-рилизинг гормон.

Блокаторы секреции гипофизарных гормонов включают:

- соматостатин;
- гонадотропин-рилизингингибирующий гормон (ГРИГ);
- пролактин-рилизингингибирующий гормон (ПРИГ);
- меланостатин.

Биосинтез указанных выше нейрогормонов осуществляется не только в гипоталамусе, например, соматостатин образуют D-клетки островков поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника, а также церебральные нейросекреторные клетки. ТРГ образуется, кроме гипоталамуса, и в других отделах ЦНС. Помимо названных гормонов, в гипоталамусе ещё синтезируется АДГ, окситоцин и нейрофизин, которые мигрируют вдоль

нервных проводящих путей ножки гипофиза и поступают в тканевые депо задней доли гипофиза. Гипоталамус осуществляет регуляцию высвобождения этих пептидов в кровоток.

Гормоны гипофиза

Гипофиз выделяет гормоны с широким спектром действия (см. рис. 9-1).

- Передняя доля гипофиза синтезирует:
 - АКТГ;
 - СТГ, или гормон роста;
 - ТТГ;
 - ФСГ;
 - ЛГ;
 - пролактин;
 - β -липотропный гормон;
 - пропиомеланокортин.
- В клетках средней части гипофиза (промежуточная доля) синтезируются:
 - меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ);
 - кортикотропин-связывающий среднедолевой пептид;
 - β -эндорфин.
- В задней доле гипофиза секретируются:
 - АДГ (аргинин-вазопрессин);
 - окситоцин;
 - нейрофизин (точные функции не установлены, способствует транспорту и переходу в резервные формы в задней доле гипофиза АДГ и окситоцина).

Гипофизарные гормоны могут образовываться и в других тканях организма, в основном при злокачественных и доброкачественных опухолях. Опухоли различных органов способны секретировать АКТГ, АДГ, пролактин, ТТГ, СТГ и др.

Регуляция секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

Регуляция секреция гормонов гипофиза осуществляется нервной системой, а также по принципу обратной связи. Для секреции АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ известны только стимуляторы, торможение их секреции осуществляется гормонами желёз-мишеней (кортикостероидами, половыми стероидами, T_4). Секрецию тропного гормона обычно угнетает повышение концентрации гормона железы-мишени в крови. Эта отрицательная обратная связь может либо непосредственно угнетать секрецию гормона гипоталамуса, либо изменять его воздействие на клетки гипофиза. Нарастание секреции тропного гормона аденогипофиза может угнетать секрецию рилизинг-гормона гипоталамуса.

Нарушение секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

В основе нарушений синтеза и секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза лежит действие следующих патогенетических механизмов.

- Нарушение соотношений нейромедиаторов в ЦНС.

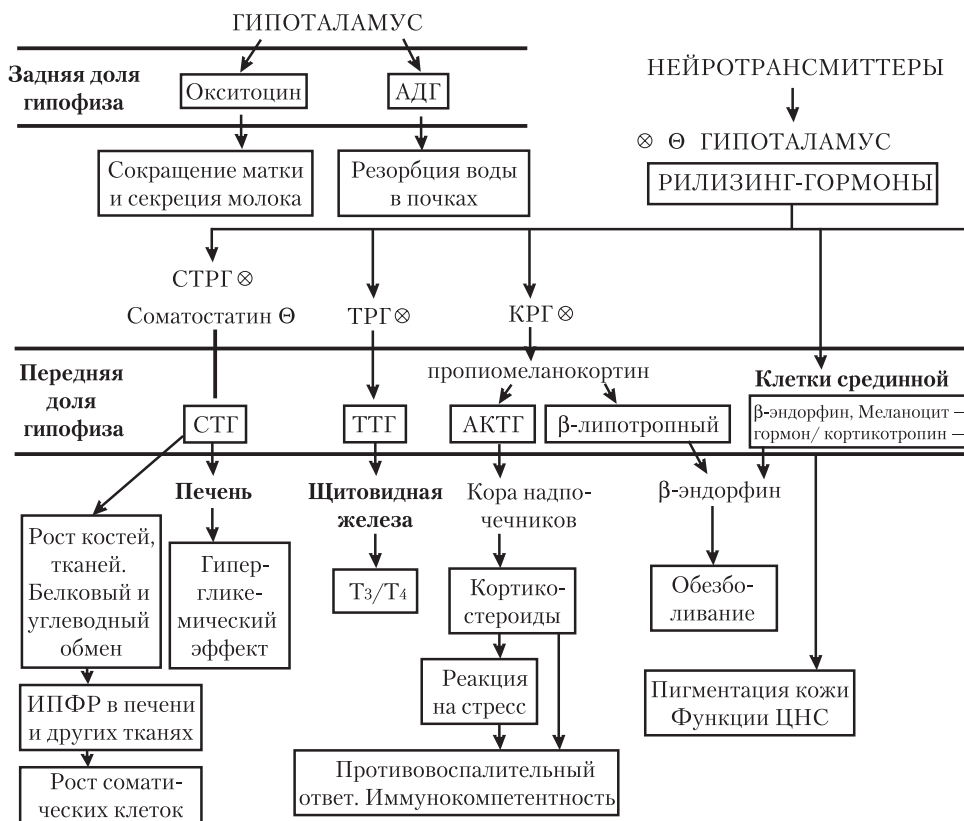
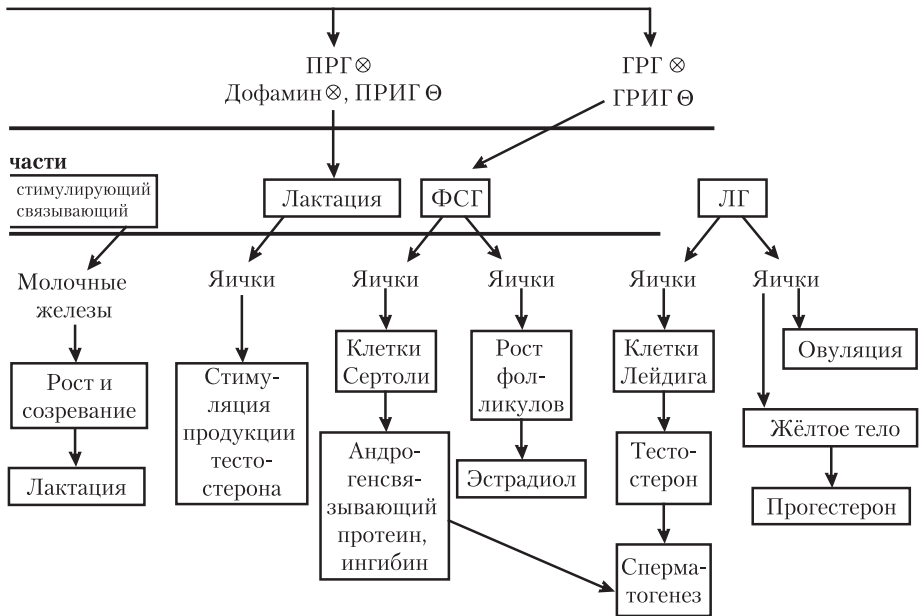


Рис. 9-1. Гормоны гипоталамуса, гипофиза и эндокринных желёз



- Местные нарушения синтеза гормонов, изменение их свойств и реакции клеток на действие гормонов в гипоталамусе и гипофизе.
- Патологические изменения рецепторов гормонов клеток гипофиза.
- Расстройства функций периферических желёз внутренней секреции и их рецепторов.
- Патологическая резистентность (ареактивность) клеток-мишеней к действию гормонов.

Основной причины гипоталамо-гипофизарных заболеваний — нарушение взаимосвязи ЦНС, гипоталамуса, гипофиза и периферических желёз внутренней секреции. Для выбора эффективных методов лечения необходимо установить, на каком уровне произошло расстройство взаимосвязи в системе гормональной регуляции.

Соматотропная функция гипофиза

СТГ — пептид, выделяемый передней долей гипофиза и состоящий из 191 аминокислоты. Суточная продукция СТГ составляет приблизительно 500 мкг. СТГ стимулирует синтез белка, процессы митоза клеток и усиливает липолиз. Период полувыведения СТГ у взрослых составляет 25 мин. Инактивация гормона в крови осуществляется путём гидролиза. По сравнению с другими гормонами СТГ присутствует в гипофизе в наибольшем количестве (5–15 мг/г ткани). Главная функция СТГ — стимуляция роста организма. СТГ способствует синтезу белка и, взаимодействуя с инсулином, стимулирует поступление аминокислот в клетки. Он также влияет на поглощение и окисление глюкозы жировой тканью, мышцами и печенью. СТГ увеличивает чувствительность адипоцитов к липолитическому действию катехоламинов и снижает чувствительность их к липогенному действию инсулина. Эти эффекты ведут к выходу жирных кислот и глицерина из жировой ткани в кровь, с последующим их метаболизмом в печени. СТГ снижает эстерификацию жирных кислот, тем самым уменьшает синтез ТГ. Современные данные позволяют предполагать, что СТГ может уменьшать потребление глюкозы жировой тканью и мышцами путём пострецепторного ингибирования действия инсулина (рис. 9-2). СТГ увеличивает транспорт аминокислот в мышцу, создавая запасы субстрата для синтеза белка. Через отдельный механизм СТГ увеличивает синтез ДНК и РНК.

СТГ стимулирует рост клеток как непосредственно, так и опосредованно, через ИПФР I и II. Основные биологические эффекты СТГ обеспечивает ИПФР I.

Секреция СТГ в норме происходит неравномерно. В течение большей части суток его концентрация в крови здоровых людей очень низка. За сутки происходит 5–9 дискретных выбросов гормона. Низкий исходный уровень секреции и пульсирующий характер выбросов значительно затрудняют оценку результатов определения концентрации СТГ в крови. В таких случаях используют специальные провокационные тесты.

Регуляция секреции СТГ главным образом осуществляется двумя пептидами гипоталамуса: СТРГ, который стимулирует образование СТГ, и соматостатином, обладающим противоположным действием. В регуляции секреции СТГ участвует и ИПФР I. Увеличение концентрации в крови ИПФР I подавляет транскрипцию генов СТГ в соматотрофах гипофиза по принципу обратной отрицательной связи.

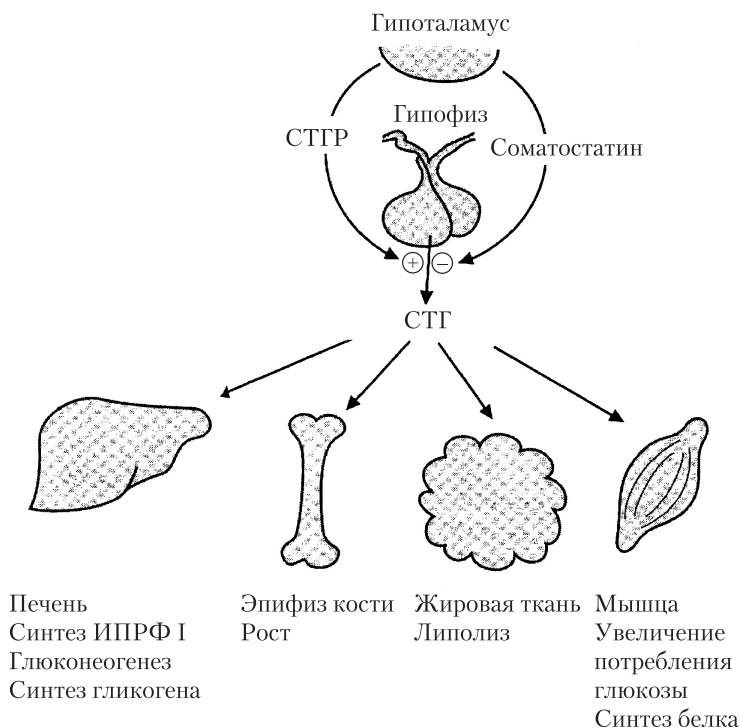


Рис. 9-2. Основные метаболические эффекты СТГ

Основные нарушения соматотропной функции гипофиза представлены избыточной или недостаточной продукцией СТГ. Гигантизм и акромегалия — нейроэндокринные заболевания, обусловленные хронической гиперпродукцией СТГ соматотрофами передней доли гипофиза. Избыточная продукция СТГ в период остеогенеза до закрытия эпифизов приводит к гигантизму. После закрытия эпифизов гиперсекреция СТГ служит причиной акромегалии. Гипофизарный гигантизм наблюдают редко, он возникает в молодом возрасте. Акромегалия возникает в основном в возрасте 30–50 лет (средняя частота — 40–70 случаев на 1 млн населения).

Развитие гипофизарного нанизма (карликовости) в подавляющем большинстве случаев связано с недостаточностью соматотропной функции передней доли гипофиза, вплоть до полного её выпадения. Нарушение продукции СТГ гипофизом чаще всего (приблизительно в 70% случаев) обусловлено первичным поражением гипоталамуса. Врождённые аплазию и гипоплазию гипофиза выявляют очень редко. Любые деструктивные изменения в гипоталамо-гипофизарной области могут привести к остановке роста. Чаще всего они обусловлены краниофарингиомами, герминомами

ЦНС и другими опухолями гипоталамической области, туберкулёзом, саркоидозом, токсоплазмозом и аневризмами сосудов головного мозга.

Известны формы нанизма, преимущественно наследственно обусловленные, при которых образование и секреция СТГ не нарушены. В частности, у детей с синдромом Ларона присутствуют все признаки гипопитуитаризма, однако концентрация СТГ в крови повышена на фоне сниженного содержания ИПФР I. Основной дефект обусловлен неспособностью СТГ стимулировать выработку ИПФР I.

У многих больных гипопитуитаризмом не удаётся обнаружить очевидно-го структурного повреждения гипоталамуса или гипофиза; в таких случаях патология чаще обусловлена функциональными дефектами гипоталамуса. Недостаточность СТГ может быть как изолированной, так и сочетаться с недостаточностью других гормонов гипофиза.

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Суточный ритм секреции СТГ с пиками его концентрации выше 6 нг/мл через 1–3 ч после засыпания независимо от времени суток формируется к 3 мес после рождения. Среднесуточная концентрация СТГ повышается в период полового созревания, снижается после 60 лет; к этому же времени исчезают суточные ритмы. Половых различий в секреции СТГ не выявлено. Референтные величины концентрации СТГ в сыворотке крови представлены в табл. 9-1.

Таблица 9-1. Референтные величины концентрации СТГ в сыворотке крови

Возраст	СТГ, нг/мл
Кровь из пуповины	8–40
Новорождённые	10–40
Дети	1–10
Взрослые:	
Мужчины	0–4,0
Женщины	0–18,0
Старше 60 лет:	
Мужчины	1–9,0
Женщины	1–16

Повышение концентрации СТГ в сыворотке крови наблюдают при акромегалии (у 80% больных — более 10 нг/мл) и гигантизме, которые чаще связаны с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза. Основной метод лабораторной диагностики гигантизма и акромегалии — определение концентрации СТГ в сыворотке крови натощак (подсчитывают среднее значение 3-кратного определения в течение 2–3 дней с перерывами 1–2 дня). Обычно концентрация СТГ в крови у больных в 2–100 раз выше нормы (иногда достигает 400 нг/мл). При близких к нормальным показателях содержания СТГ в крови натощак (у 30–53% больных) для подтверждения диагноза и установления фазы заболевания (активная или неактивная) необходимо исследовать суточный ритм секреции СТГ (в активную фазу превышает нормальные значения в 2–100 раз и более), а также провести ряд

физиологических и фармакологических тестов. Для уточнения диагноза содержание СТГ в сыворотке исследуют с интервалом 1–2 мес. При акромегалии определение СТГ в сыворотке крови в динамике заболевания необходимо для оценки эффективности консервативной терапии и радикальности хирургического лечения. Медикаментозная терапия акромегалии считается адекватной в случае, если концентрация СТГ не превышает 10 нг/мл. Эффективная гамма- или протонотерапия приводит к нормализации концентрации СТГ в крови. Результат гамматерапии оценивают не ранее чем через 2 мес, а протонотерапии — через 4 мес по окончании лечения. Радикально проведённая операция также способствует нормализации содержания СТГ в течение нескольких дней. Полноту удаления соматотропиномы оценивают с помощью глюкозотолерантного теста с исследованием содержания СТГ в сыворотке крови натощак, а также через 1 и 2 ч после приёма глюкозы. Снижение концентрации СТГ в ходе теста до 2,5 нг/мл и ниже свидетельствует о радикальности проведённой аденомэктомии.

Пониженное выделение СТГ в период роста приводит к карликовости. При гипопизарном нанизме секреция СТГ снижена, суточный ритм секреции не прослеживается. Если в пробе, взятой натощак, содержание СТГ превышает 10 нг/мл, его недостаточность может быть исключена. При более низких показателях необходимы дополнительные исследования. Проводят различные диагностические пробы, поскольку нижняя граница нормальной концентрации СТГ в крови близка к пределу чувствительности существующих лабораторных методов её определения.

Совсем недавно была выделена в самостоятельную нозологическую форму недостаточность СТГ у взрослых. Клинически недостаточность СТГ у взрослых проявляется увеличением массы тела вследствие прироста жировой ткани, снижением количества жидкости в организме (в основном за счёт экстрацеллюлярной) и минеральной плотности костей. В крови выявляют повышение концентрации ЛПОНП, ЛПНП, ТГ и снижение ЛПВП (нормализация их уровня — важный критерий оценки эффективности заместительной терапии у таких больных). Концентрацию ИПФР I в сыворотке крови в качестве критерия недостаточности СТГ у взрослых не используют из-за значительной вариабельности референтных величин.

Концентрация СТГ в крови может снижаться у детей с первичным гипотиреозом. Успешное лечение гипотиреоза приводит к её нормализации. Заболевания и состояния, при которых может изменяться содержание СТГ в крови, представлены в табл. 9-2.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА I В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Основной фактор, определяющий концентрацию ИПФР I в сыворотке крови, — возраст. Концентрация ИПФР I в крови возрастает с очень низких показателей (20–60 нг/мл) при рождении и достигает пиковых значений (600–1100 нг/мл) в период половой зрелости. Уже во второй декаде жизни человека уровень ИПФР I начинает быстро снижаться, достигая средних значений (350 нг/мл) в возрасте 20 лет, а затем снижается более медленно с каждой декадой. В 60 лет концентрация ИПФР I в крови составляет не более 50% таковой в возрасте 20 лет. Суточные колебания концентрации ИПФР I в крови не выявлены. Референтные величины содержания ИПФР I в сыворотке крови представлены в табл. 9-3 [Тиц Н., 1997].

Таблица 9-2. Состояния, влияющие на концентрацию СТГ в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Акромегалия и гигантизм	Гипофизарная карликовость
Голодание, стресс, алкоголизм	Гиперкортицизм
ХПН	Тучность
Посттравматические и послеоперационные состояния	Химиотерапия, радиотерапия
Порфирия, гипергликемия	Оперативные вмешательства
Эктопическая продукция опухолью желудка, лёгких	Синдром Иценко–Кушинга
Гиперпитуитаризм	Факторы, вызывающие гипергликемию
Физическая нагрузка	Гипопитуитаризм
АКТГ, вазопрессин, эстрогены, норадреналин, дофамин, серотонин, клонидин, пропранолол, бромокриптин, аргинин, инсулин, витамин РР, амфетамин	Анэнцефалия у плода
	Прогестерон, ГК, фенотиазины, соматостатин, глюкоза

Таблица 9-3. Референтные величины концентрации ИПФР I в сыворотке крови

Возраст, годы	Пол	ИПФР I, нг/мл
1–3	Мужской	31–160
	Женский	11–206
3–7	Мужской	16–288
	Женский	70–316
7–11	Мужской	136–385
	Женский	123–396
11–12	Мужской	136–440
	Женский	191–462
13–14	Мужской	165–616
	Женский	286–660
15–18	Мужской	134–836
	Женский	152–660
18–25	Мужской	202–433
	Женский	231–550
26–85	Мужской	135–449
	Женский	135–449

Концентрация ИПФР I в крови зависит от СТГ, а также от Т₄. Низкий уровень ИПФР I выявляют у пациентов с тяжёлой недостаточностью Т₄. Проведение заместительной терапии препаратами левотироксина натрия приводит к нормализации концентрации ИПФР I в сыворотке крови.

Ещё один фактор, определяющий концентрацию ИПФР I в крови, — состояние питания. Адекватное белково-энергетическое обеспечение организма — важнейшее условие поддержания нормальной концентрации ИПФР I в крови как у детей, так и у взрослых. У детей с выраженной

энергетической и белковой недостаточностью концентрация ИПФР I в крови снижена, но легко поддаётся коррекции при нормализации питания. Другие катаболические нарушения, такие как печёночная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника или почечная недостаточность, также ассоциируются с низким содержанием ИПФР I в крови.

В клинической практике исследование ИПФР I имеет важное значение для оценки соматотропной функции гипофиза.

При акромегалии концентрация ИПФР I в крови постоянно увеличена и поэтому считается более достоверным критерием акромегалии, чем содержание СТГ. Средняя концентрация ИПФР I в сыворотке крови у пациентов с акромегалией приблизительно в 7 раз превышает нормальную возрастную величину. Чувствительность и специфичность исследования ИПФР I для диагностики акромегалии у пациентов старше 20 лет превышает 97%. Степень повышения концентрации ИПФР I в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и ростом мягких тканей. Определение содержания ИПФР I в сыворотке крови используют для мониторинга эффективности лечения, так как оно хорошо коррелирует с остаточной секрецией СТГ.

Критериями излечения акромегалии считают следующие лабораторные показатели:

- концентрация СТГ в крови натошак ниже 5 нг/мл;
- концентрация СТГ в крови ниже 2 нг/мл при проведении ПТТГ;
- концентрация ИПФР I в крови в пределах нормальных величин.

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Гипоталамус, передняя доля гипофиза и кора надпочечников функционально объединены в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Надпочечник состоит из коры и мозговой части, выполняющих различные функции. Гистологически в коре надпочечников взрослого человека различают три слоя. Периферическую зону называют клубочковой, за ней идёт пучковая (наиболее широкая средняя зона коры надпочечника) и сетчатая. Клубочковая зона секретирует только альдостерон. Два других слоя — пучковая и сетчатая зоны — образуют функциональный комплекс, секретирующий основную массу гормонов коры надпочечников (ГК и андрогены).

В пучковой зоне коры надпочечников прегненолон, синтезированный из ХС, преобразуется в 17α -оксипрегненолон, служащий предшественником кортизола, андрогенов и эстрогенов. В процессе синтеза из 17α -оксипрегненолона образуется 17α -оксипрогестерон, который последовательно гидроксिलируется в кортизол.

К продуктам секреции пучковой и сетчатой зон относятся стероиды, обладающие андрогенной активностью: дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), андростендион (и его 11β -аналог) и тестостерон. Все они образуются из 17α -оксипрегненолона.

Производство надпочечниковых ГК и андрогенов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. В гипоталамусе вырабатывается КРГ, попадающий через портальные сосуды в переднюю долю гипофиза, где он стиму-

лирует продукцию АКТГ. АКТГ вызывает в корковом слое надпочечников быстрые и резкие сдвиги. В коре надпочечников АКТГ повышает скорость отщепления боковой цепи от ХС — реакции, лимитирующей скорость стероидогенеза в надпочечниках. Указанные гормоны (КРГ→АКТГ→свободный кортизол) связаны между собой классической петлёй отрицательной обратной связи — повышение концентрации свободного кортизола в крови тормозит секрецию КРГ, и наоборот, его снижение стимулирует высвобождение КРГ гипоталамусом.

Заболевания коры надпочечников могут протекать или с гиперфункцией (гиперкортицизм), или с гипофункцией (гипокортицизм). Патология, при которой определяется повышение секреции одних гормонов и снижение других, относится к группе дисфункций коры надпочечников.

При заболеваниях коры надпочечников выделяют следующие синдромы.

■ **Гиперкортицизм:**

- болезнь Иценко–Кушинга (гипоталамо-гипофизарное заболевание);
- синдром Иценко–Кушинга — кортикостерома (доброкачественная или злокачественная) или двусторонняя мелкоузловая дисплазия коры надпочечников;
- АКТГ-эктопированный синдром: опухоли бронхов, поджелудочной железы, тимусы, печени, яичников, секретирующие АКТГ или КРГ;
- синдром феминизации и вирилизации (избыток эстрогенов и/или андрогенов).

■ **Гипокортицизм:**

- первичный;
- вторичный;
- третичный.

■ **Дисфункция коры надпочечников:**

- адреногенитальный синдром (АГС).

Для исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы определяют концентрацию АКТГ и кортизола в крови, свободного кортизола в моче, ДГЭАС в крови, 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и 17-кетостероидов (17-КС) в моче, 17 α -гидроксипрогестерона (17-ГПГ) в крови.

Адренокортикотропный гормон в сыворотке крови

Референтные величины концентрации АКТГ в сыворотке крови: в 8.00 — менее 26 пмоль/л, в 22.00 — менее 19 пмоль/л.

АКТГ — пептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков с молекулярной массой приблизительно 4500. Секреция АКТГ в кровь подвержена суточным ритмам, концентрация максимальна в 6 ч утра, а минимальна — приблизительно в 22 ч. Сильный стимулятор АКТГ — стресс. Время полужизни в крови составляет 3–8 мин.

Болезнь Иценко–Кушинга — одно из наиболее тяжёлых и сложных нейроэндокринных заболеваний гипоталамо-гипофизарного генеза с последующим вовлечением надпочечников и формирования синдрома тотального гиперкортицизма и связанного с ним нарушения всех видов обмена. Патогенетической основой болезни Иценко–Кушинга является нарушение обратной связи в функциональной системе гипоталамус→гипофиз→кора надпочечников, характеризующееся постоянно повышенной активностью

гипофиза и гиперплазией кортикотрофов или, значительно чаще, развитием АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза и гиперплазией коры обоих надпочечников. В большинстве случаев болезни Иценко–Кушинга обнаруживают аденомы гипофиза (макроаденомы — у 5%, микроаденомы — у 80% больных).

Для болезни Иценко–Кушинга характерно одновременное увеличение содержания в крови АКТГ и кортизола, а также повышенная суточная экскреция с мочой свободного кортизола и 17-ОКС. Определение АКТГ в крови необходимо для дифференциальной диагностики болезни и различных форм синдрома Иценко–Кушинга (табл. 9-4). Секреция АКТГ значительно снижена у больных с кортикостеромой и раком коры надпочечников (синдром Иценко–Кушинга). У лиц с болезнью Иценко–Кушинга и синдромом эктопического АКТГ (патологическая секреция АКТГ опухолью негипофизарного происхождения, чаще всего раком бронхов или тимомой) концентрация АКТГ в крови повышена. Для дифференциальной диагностики между двумя последними заболеваниями применяют пробу с КРГ. При болезни Иценко–Кушинга секреция АКТГ после введения КРГ значительно возрастает. АКТГ-продуцирующие клетки опухолей негипофизарной локализации не имеют рецепторов КРГ, поэтому концентрация АКТГ при этой пробе существенно не изменяется.

Синдром эктопической секреции АКТГ чаще всего развивается при раке лёгких, карциноиде и раке бронхов, злокачественных тимоммах, первичных карциноидах тимуса и других опухолях средостения. Реже синдром сопровождается опухоли околоушных желёз, мочевого и жёлчного пузыря, пищевода, желудка, толстой кишки, меланому, лимфосаркому. Эктопическая продукция АКТГ обнаруживается и при опухолях эндокринных желёз: раке клеток островков Лангерганса, медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, нейробластоме, раке яичников, яичек, предстательной железы. Вследствие длительной повышенной концентрации АКТГ в крови развивается гиперплазия коры надпочечников и повышается секреция кортизола.

Таблица 9-4. Дифференциальная диагностика гиперкортицизма

Показатели	Болезнь Иценко–Кушинга	Синдром Иценко–Кушинга	Синдром эктопической секреции АКТГ
Концентрация калия в плазме крови	Н, ↓	Н, ↓	Резко ↓
Концентрация АКТГ в плазме крови	↑ в 1,5–2 раза	Н, ↓	↑ в 1,5–10 раз
Концентрация кортизола в плазме крови	↑ в 1,5–3 раза	↑ в 2–4 раза	↑ в 3–5 раз
Концентрация 17-ОКС в моче	↑ в 1,5–3 раза	↑ в 2–3 раза	↑ в 2–5 раз
Концентрация свободного кортизола в моче	↑ в 1,5–3 раза	↑ в 2–4 раза	↑ в 2–5 раз
Реакция на дексаметазон (малый тест)	Положительная	Отрицательная	Как правило, отрицательная

Концентрация АКТГ в крови может составлять от 22 до 220 пмоль/л и более. В диагностическом плане при синдроме эктопической продукции АКТГ клинически значимыми считают концентрации АКТГ в крови выше 44 пмоль/л.

Лучший метод для разграничения гипофизарного и эктопического источников АКТГ — одновременное двустороннее исследование крови из нижних пещеристых синусов на содержание АКТГ. Если концентрация АКТГ в пещеристых синусах значительно выше, чем в периферической крови, то источником гиперсекреции АКТГ является гипофиз. Если градиент между содержанием АКТГ в пещеристых синусах и периферической крови не прослеживается, источником повышенного образования гормона скорее всего является карциноидная опухоль другой локализации.

Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона). При первичной надпочечниковой недостаточности, в результате деструктивных процессов в коре надпочечников снижается продукция ГК, минералокортикоидов и андрогенов, что приводит к нарушению всех видов обмена в организме.

Наиболее частые лабораторные признаки первичной надпочечниковой недостаточности — гипонатриемия и гиперкалиемия.

При первичной недостаточности коры надпочечников концентрация АКТГ в крови значительно повышена — в 2–3 раза и более. Нарушается ритм секреции — содержание АКТГ в крови как утром, так и вечером повышено. При вторичной надпочечниковой недостаточности концентрация АКТГ в крови снижается. Для оценки остаточного резерва АКТГ проводят тест с КРГ. При недостаточности гипофиза реакция на КРГ отсутствует. При локализации процесса в гипоталамусе (отсутствие КРГ) тест может быть положительным, но ответ АКТГ и кортизола на введение КРГ замедлен. Для первичной надпочечниковой недостаточности характерно снижение концентрации альдостерона в крови.

Вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность возникают в результате поражения головного мозга с последующим снижением продукции АКТГ и развитием вторичной гипоплазии или атрофии коры надпочечников. Обычно вторичная надпочечниковая недостаточность развивается одновременно с пангипопитуитаризмом, но иногда возможна и изолированная недостаточность АКТГ врождённого или аутоиммунного характера. Наиболее частая причина третичной недостаточности надпочечников — длительное применение ГК в высоких дозах (лечение воспалительных или ревматических заболеваний). Подавление секреции КРГ с последующим развитием недостаточности надпочечников — парадоксальное последствие успешного лечения синдрома Иценко–Кушинга.

Синдром Нельсона развивается после тотального удаления надпочечников при болезни Иценко–Кушинга; характеризуется хронической надпочечниковой недостаточностью, гиперпигментацией кожных покровов, слизистых оболочек и наличием опухоли гипофиза. Для синдрома Нельсона характерно повышение концентрации АКТГ в крови. При проведении дифференциальной диагностики между синдромом Нельсона и эктопической секрецией АКТГ необходимо проводить одновременное двустороннее исследование крови из нижних пещеристых синусов на содержание АКТГ, что позволяет уточнить локализацию процесса.

После хирургического лечения (транссфеноидальной операции с удалением кортикотропиномы) определение концентрации АКТГ в плазме крови позволяет оценить радикальность операции.

У беременных концентрация АКТГ в крови может быть повышена. Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация АКТГ, приведены в табл. 9-5.

Таблица 9-5. Заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация АКТГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Болезнь Иценко–Кушинга	Гипофункция коры надпочечников
Паранеопластический синдром	Опухоль коры надпочечников
Болезнь Аддисона	Опухоль, выделяющая кортизол
Посттравматические и постоперационные состояния	Применение ГК
Синдром Нельсона	
Надпочечниковый вирилизм	
Применение АКТГ, инсулина, вазопрессина	
Эктопическая продукция АКТГ	

Кортизол в сыворотке крови

Референтные величины концентрации кортизола в сыворотке крови: в 8.00 — 200–700 нмоль/л (70–250 нг/мл), в 20.00 — 55–250 нмоль/л (20–90 нг/мл); разница между утренней и вечерней концентрацией превышает 100 нмоль/л. При беременности концентрация кортизола повышается, суточный ритм его выделения нарушается.

Кортизол — стероидный гормон, выделяемый корой надпочечников. Он составляет 75–90% кортикостероидов, циркулирующих в крови, метаболизируется в печени. Период полувыведения составляет 80–100 мин. Кортизол фильтруется в почечных клубочках и удаляется с мочой.

Концентрация кортизола у больных с хронической недостаточностью коры надпочечников снижена. При первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности содержание кортизола в крови и свободного кортизола в моче также снижено. У лиц с умеренной надпочечниковой недостаточностью концентрация кортизола в крови может быть нормальной вследствие замедления метаболизма гормона. В связи с этим в сомнительных случаях необходимо проводить функциональные пробы с препаратами АКТГ. У здорового человека концентрация кортизола в крови после введения этих препаратов увеличивается в 2 раза и более. Отсутствие реакции на введение АКТГ свидетельствует о наличии первичной надпочечниковой недостаточности.

При вторичной надпочечниковой недостаточности реакция надпочечников на введение АКТГ сохранена. Следует помнить, что при длительно существующей вторичной надпочечниковой недостаточности развивается атрофия коры надпочечников, и они утрачивают способность увеличивать секрецию ГК в ответ на введение АКТГ.

Содержание кортизола в крови увеличивается при болезни и синдроме Иценко–Кушинга. Концентрация кортизола в крови при синдроме Иценко–Кушинга обычно повышена, но подвержена большим колебаниям от дня ко дню, поэтому для подтверждения диагноза иногда приходится повторять исследования. У большинства больных нормальный суточный ритм колебаний концентрации кортизола в крови нарушен, но наиболее показательны концентрации, определяемые в 8 и 20 ч. У части пациентов с болезнью и синдромом Иценко–Кушинга концентрация кортизола в крови оказывается нормальной из-за ускорения метаболизма гормона или при проведении исследования во время неактивной фазы болезни Иценко–Кушинга. В таких случаях показаны дексаметазоновые тесты. Снижение кортизола при проведении пробы в 2 раза и более по сравнению с фоном позволяет исключить болезнь Иценко–Кушинга, тогда как отсутствие подавления секреции кортизола на 50% и более подтверждает диагноз данного заболевания.

Для синдрома эктопической эктопической продукции АКТГ характерно значительное увеличение скорости секреции кортизола по сравнению с другими формами гиперкортицизма. Если при болезни Иценко–Кушинга скорость секреции кортизола составляет приблизительно 100 мг/сут, то при эктопированных опухолях она достигает 200–300 мг/сут.

Содержание кортизола в крови может быть повышенным у эмоциональных людей (реакция на пункцию вены), при гипотиреозе, циррозе печени, терминальных состояниях, некомпенсированном сахарном диабете, астматических состояниях, алкогольном опьянении (у неалкоголиков).

Повышенную концентрацию кортизола в крови с сохранением суточного ритма выделения наблюдают при стрессе, болевом синдроме, лихорадках, синдроме Иценко–Кушинга.

Увеличение концентрации кортизола в крови с потерей суточного ритма выделения (суточный ритм монотонный) отмечают при острых инфекциях, менингитах, опухолях ЦНС, акромегалии, правожелудочковой недостаточности, печёночной недостаточности, почечной артериальной гипертензии, гиперфункции гипофиза, депрессии, приёме эстрогенов и др.

Снижение концентрации кортизола в крови выявляют при первичной гипопункции коры надпочечников, болезни Аддисона, нарушениях функций гипофиза.

Свободный кортизол в моче

Референтные величины количества свободного кортизола в моче — 55–248 нмоль/сут (20–90 мкг/сут) или 15–30 нмоль/нмоль креатинина.

Свободный кортизол (не связанный с белками плазмы крови) фильтруется в почечных клубочках и выводится с мочой. Свободный кортизол в плазме крови — основная биологически активная форма гормона. Его количество в моче непосредственно отражает содержание свободного кортизола в крови. Концентрацию гормона определяют в суточной моче, для исключения влияния фактора стресса на результаты исследования рекомендуется неоднократный сбор суточной мочи. Определение свободного кортизола в суточной моче — основной тест для выявления гиперфункции коры надпочечников. При оценке результатов необходимо учитывать, что при физической нагрузке и у больных с ожирением концентрация гормона

может быть повышенной. При наличии у пациента почечной недостаточности концентрация свободного кортизола в моче снижается и не отражает его секрецию.

У большинства больных (до 90%) с синдромом и болезнью Иценко–Кушинга содержание свободного кортизола в моче превышает 551,8 нмоль/л. Очень высокая концентрация свободного кортизола в моче указывает на карциному надпочечника.

17-Оксикортикостероиды в моче

Референтные величины содержания 17-ОКС в моче: мужчины — 8,3–27,6 мкмоль/сут (3–10 мг/сут), женщины — 5,5–22,1 мкмоль/сут (2–8 мг/сут).

17-ОКС включают ГК и их метаболиты. Экскреция 17-ОКС снижена у больных с хронической недостаточностью коры надпочечников. В сомнительных случаях необходимо проводить пробы с препаратами АКТГ. Увеличение экскреции 17-ОКС в 1,5 раза и более в первые сутки введения АКТГ и дальнейшее повышение на 3-и сутки свидетельствуют о сохранённом функциональном резерве коры надпочечников и позволяют исключить первичную надпочечниковую недостаточность.

Увеличение экскреции 17-ОКС наблюдают при болезни и синдроме Иценко–Кушинга, а также довольно часто при алиментарно-конституциональной и гипоталамо-гипофизарной формах ожирения. Для дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга и ожирения используют дексаметазоновый тест Лидлла. Снижение экскреции 17-ОКС при проведении теста на 50% и более по сравнению с фоном свидетельствует против болезни Иценко–Кушинга, при этом содержание 17-ОКС в суточной моче после пробы не должно превышать 10 мкмоль/сут. Если подавления экскреции на 50% не происходит, или же она уменьшилась более чем в 2 раза, но превышает 10 мкмоль/сут, то правомочна постановка диагноза болезни или синдрома Иценко–Кушинга. В целях дифференциальной диагностики между болезнью и синдромом Иценко–Кушинга проводят большой дексаметазоновый тест. Подавление экскреции 17-ОКС на 50% и более свидетельствует в пользу болезни Иценко–Кушинга, отсутствие подавления — о синдроме Иценко–Кушинга [Тиц У., 1997].

Андростендион в сыворотке крови

ДГЭА — основной андроген (точнее, их предшественник), вырабатываемый надпочечниками. Большая часть ДГЭА быстро модифицируется путём присоединения сульфата, причём приблизительно половина ДГЭА сульфатируется (образуется ДГЭАС) в надпочечниках, а остальная часть в печени. ДГЭАС биологически неактивен, но удаление сульфатной группы восстанавливает активность. ДГЭА фактически является прогормоном, поскольку под действием лиазы и изомеразы этот слабый андроген превращается в более активный андростендион. В небольшом количестве андростендион образуется в надпочечниках при воздействии лиазы на 17-ПГГ. Восстановление андростендиона приводит к образованию тестостерона. Однако таким путём в организме синтезируется лишь малое количество тестостерона.

Андростендион — основной предшественник в биосинтезе андрогенов (тестостерона) и эстрогенов (эстрона). Он синтезируется в надпочечниках

и половых желез. Референтные величины андростендиона в сыворотке крови представлены в табл. 9-6.

Таблица 9-6. Референтные величины концентрации андростендиона в сыворотке крови

Возраст	Андростендион	
	нг/дл	нмоль/л
Кровь из пуповины	30–150	1,0–5,2
Новорождённые, 1–7 сут	20–290	0,7–10,1
Дети:		
1–12 мес	6–68	0,2–2,4
1–10 лет	8–50	0,3–1,7
10–17 лет	8–240	0,3–8,4
Взрослые:		
мужчины	75–205	2,6–7,2
женщины	85–275	3,0–9,6

Определение концентрации андростендиона (в комплексе с ДГЭАС) применяют для диагностики и оценки эффективности лечения гиперандрогенных состояний.

Повышение концентрации андростендиона в крови наиболее характерно для больных с врождённой гиперплазией коры надпочечников, синдромом Иценко–Кушинга, эктопической секрецией АКТГ, гиперплазией стромы яичка или опухолью яичника. Повышение концентрации андростендиона в крови возможно у ряда пациенток с поликистозом яичников и гирсутизмом.

В клинической практике определение концентрации андростендиона в сыворотке крови широко применяют для мониторинга эффективности лечения ГК врождённой гиперплазии коры надпочечников (более точный показатель, чем исследование других андрогенов и 17-ГПГ).

Снижение концентрации андростендиона в крови обнаруживают у больных серповидноклеточной анемией, при надпочечниковой и яичниковой недостаточности.

Дегидроэпиандростерона сульфат в сыворотке крови

ДГЭАС синтезируется в надпочечниках (95%) и в яичниках (5%), выделяется с мочой и составляет основную фракцию 17α -кетостероидов. Определение его концентрации в крови заменяет исследование 17α -кетостероидов мочи. Концентрация ДГЭАС в крови у новорождённых в первые 3 нед жизни понижена, в дальнейшем она повышается с 6-летнего возраста до 13 лет, достигая уровня взрослых. Появлению типичных признаков половой зрелости предшествует повышение активности надпочечников, отражающееся на уровне ДГЭАС. Низкую концентрацию ДГЭАС в крови обнаруживают при задержке полового созревания. Обратное явление наблюдают при преждевременном половом созревании. С возрастом происходит снижение продукции ДГЭА, ДГЭАС, андростендиона и других метаболитов надпочечниковых андрогенов. В среднем концентрация андрогенов в крови снижается на 3% в год. В промежутке от 20 до 90 лет концентрация ДГЭА

в крови снижается на 90%. В репродуктивной эндокринологии определение ДГЭАС используют главным образом для установления места образования андрогенов. Высокое содержание ДГЭАС свидетельствует об их надпочечниковом происхождении, низкое — об их синтезе в яичках. Референтные величины концентрации ДГЭАС в сыворотке крови представлены в табл. 9-7.

Таблица 9-7. Референтные величины концентрации ДГЭАС в сыворотке крови

Возраст	Пол	ДГЭАС	
		мкг/мл	мкмоль/л
Новорождённые		1,7–3,6	4,4–9,4
1 мес–5 лет	Мужской	0,01–0,41	0,03–1,1
	Женский	0,05–0,55	0,1–1,5
6–9 лет	Мужской	0,025–1,45	0,07–3,9
	Женский	0,025–1,40	0,07–3,8
10–11 лет	Мужской	0,15–1,15	0,4–3,1
	Женский	0,15–2,60	0,4–7,0
12–17 лет	Мужской	0,20–5,55	0,5–15,0
	Женский	0,20–5,55	0,5–15,0
Взрослые:			
18–30 лет	Мужской	1,26–6,19	3,4–16,7
31–39 лет	Мужской	1,0–6,0	2,7–16,2
40–49 лет	Мужской	0,9–5,7	2,4–15,4
50–59 лет	Мужской	0,6–4,1	1,6–11,1
60–69 лет	Мужской	0,4–3,2	1,1–8,6
70–79 лет	Мужской	0,3–2,6	0,8–7,0
80–83 года	Мужской	0,10–2,45	0,27–6,6
18–30 лет	Женский	0,6–4,5	1,62–12,1
31–39 лет	Женский	0,5–4,1	1,35–11,1
40–49 лет	Женский	0,4–3,5	1,1–9,4
50–59 лет	Женский	0,3–2,7	0,8–7,3
60–69 лет	Женский	0,2–1,8	0,5–4,8
70–79 лет	Женский	0,1–0,9	0,27–2,4
80–83 года	Женский	<0,1	<0,27
Период беременности	Женский	0,2–1,2	0,5–3,1
Предклимактерический период	Женский	0,8–3,9	2,1–10,1
Постклимактерический период	Женский	0,1–0,6	0,32–1,6

Вирилизирующие опухоли коры надпочечников — андростеромы — продуцируют избыточное количество андрогенов. При лабораторных исследованиях у таких больных в крови выявляют значительно повышенные концентрации ДГЭАС и тестостерона и экскрецию 17-КС с мочой.

У женщин в постменопаузный период развитие остеопороза прямо коррелирует с низкой концентрацией андростендиона и ДГЭАС. В ряде исследований было показано, что низкая концентрация ДГЭАС ассоциируется с повышенным риском ИБС.

17 α -гидроксипрогестерон в сыворотке крови

17-ГПП — предшественник кортизола, обладающий натрийуретическим действием. Гормон вырабатывается в надпочечниках, яичниках, яичках и плаценте. В результате гидроксилирования 17-ГПП превращается в кортизол. Референтные величины концентрации 17-ГПП в сыворотке крови приведены в табл. 9-8.

Определение 17-ГПП в крови играет ведущую роль в диагностике АГС, который сопровождается гиперпродукцией корой надпочечников гормонов одной группы и снижением секреции другой. В основе АГС лежит наследственная недостаточность различных ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов. Различают несколько форм АГС, клинические проявления которых зависят от дефицита конкретного фермента: 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы, 3 β -оксидегидрогеназы, P₄₅₀SCC (20,22-десполазы), 17-гидроксилазы. Общим для всех форм АГС является нарушение синтеза кортизола, регулирующего секрецию АКТГ по принципу механизма обратной связи.

Таблица 9-8. Референтные величины концентрации 17-ГПП в сыворотке крови

Возраст	17-ГПП, нмоль/л
Дети, пубертатный возраст:	
Мальчики	0,1–2,7
Девочки	0,1–2,5
Женщины:	
фолликулиновая фаза	0,4–2,1
лютеиновая фаза	1,0–8,7
постменопауза	<2,1

Снижение содержания кортизола в крови способствует усиленному выделению передней долей гипофиза АКТГ, что ведёт к гиперфункции надпочечников, её гиперплазии и увеличению секреции стероидных предшественников, из которых синтезируются андрогены. Повышенная концентрация в крови андрогенов (в отличие от кортизола) не уменьшает выделение гипофизом АКТГ. В результате в коре надпочечников накапливается избыточное количество 17-ГПП, как из-за недостаточного его превращения в кортизол, так и вследствие усиленного образования.

Наиболее часто (80–95% всех случаев) обнаруживают недостаточность 21-гидроксилазы, необходимой для превращения 17-ГПП в 11-дезоксикортизол и далее в кортизол. У каждого третьего больного с этим типом энзимного дефекта наблюдают грубые нарушения синтеза кортизола и недостаточный синтез альдостерона. Клинически это выражается в синдроме потери соли. Организм не способен удерживать натрий, в результате чего наступает потеря его с мочой, дегидратация, коллапс. Смерть больных детей обычно наступает в первые недели жизни.

Важнейшую роль в диагностике АГС, обусловленного недостаточностью 21-гидроксилазы, играет определение 17-ГПП, ДГЭАС и тестостерона в крови и экскреции 17-КС с мочой, которая может превышать норму в 5–10 раз и более. Концентрация 17-ГПП в крови выше 24 нмоль/л подтверждает

диагноз врождённой гиперплазии надпочечников. Если она составляет 9–24 нмоль/л, для дифференциальной диагностики синдрома поликистозных яичников и АГС показана проба с АКТГ. Следует помнить, что при неклассической форме недостаточности 21-гидроксилазы базальная концентрация 17-ГПП в крови может быть ниже 9 нмоль/л. В связи с этим при подозрении на АГС пробу с АКТГ проводят даже при низкой базальной концентрации 17-ГПП. В норме через 60 мин концентрация 17-ГПП обычно не достигает 12 нмоль/л, при классической форме АГС превышает 90 нмоль/л, при неклассической форме — 45 нмоль/л. У гетерозиготных носителей мутантного гена, кодирующего 21-гидроксилазу, концентрация 17-ГПП в крови после стимуляции АКТГ повышается до 30 нмоль/л.

Одной из причин повышения образования 17-ГПП могут быть опухоли коры надпочечников. Эффективный метод дифференциальной диагностики — проба с дексаметазоном. Перед пробой у больного забирают кровь для определения 17-ГПП, а за сутки перед пробой собирают суточную мочу для определения 17-КС. Взрослым назначают перорально 2 мг дексаметазона через каждые 6 ч после еды в течение 48 ч. После окончания приёма дексаметазона повторно берут кровь и собирают суточную мочу. При АГС проба положительная — концентрация 17-ГПП в крови резко падает, а экскреция 17-КС с мочой снижается более чем на 50%. При опухолях (андростеромах, арренобластомах) проба отрицательная, содержание гормонов не снижается или уменьшается незначительно.

17-Кетостероиды в моче

Референтные величины содержания 17-КС в моче:

- дети младше 5 лет — 0–2 мг/сут, 15–16 лет — 3–13 мг/сут;
- женщины 20–40 лет — 6–14 мг/сут.
- мужчины 20–40 лет — 10–25 мг/сут.

После 40 лет происходит постоянное снижение выведения 17-КС.

17-КС мочи — метаболиты андрогенов, секретируемых сетчатой зоной коры надпочечников и половыми железами. Лишь незначительная часть 17-КС мочи происходит из предшественников ГК (приблизительно 10–15%). Определение 17-КС в моче необходимо для оценки общей функциональной активности коры надпочечников.

Снижение экскреции 17-КС с мочой часто (но не всегда) наблюдают при хронической недостаточности коры надпочечников; увеличение содержания 17-КС в суточной моче — при андростероме, болезни и синдроме Иценко–Кушинга и врождённой гиперплазии коры надпочечников.

Для диагностики врождённой гиперплазии коры надпочечников важно выявление сочетания повышенных экскреции 17-КС и концентрации АКТГ в крови с низкой или находящейся на нижней границы концентрации в крови кортизола и 17-ОКС в суточной моче. Роль 17-КС в диагностике невелика, поскольку критерии оценки дексаметазоновых тестов разработаны только для 17-ОКС суточной мочи и кортизола крови. Динамическое исследование 17-КС не может быть рекомендовано для оценки эффективности медикаментозного лечения болезни Иценко–Кушинга, так как многие препараты, используемые для этой цели, избирательно подавляют синтез ГК, не влияя на величину секреции андрогенов.

Кортикоэстрома — опухоли коры надпочечников, продуцирующие в большом количестве эстрогены, — вызывают синдром феминизации. Эти очень редкие опухоли в большинстве случаев представлены карциномами, реже аденомами. В плазме крови и моче резко повышено содержание эстрогенов (эстрадиола), с мочой экскретируется большое количество 17-КС.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться содержание 17-КС в моче, представлены в табл. 9-9.

Таблица 9-9. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация 17-КС в моче

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Синдром Иценко–Кушинга	Болезнь Аддисона
АГС	Гипофункция гипофиза
Андрогенпродуцирующие опухоли коры надпочечников	Повреждение паренхимы печени
Вирилизирующие опухоли коры надпочечников	Гипопитуитаризм
Опухоли яичек	Гипотиреоз
Синдром Штейна–Левенталя	Нефроз
Аденома и рак надпочечников	Кахексия
Синдром эктопической продукции АКТГ	Применение резерпина, бензодиазепинов, дексамета-зона, эстрогенов, пероральных контрацептивов, ГК
Применение анаболических стероидов, производных фенотиазина, пенициллина, производных наперстянки, спиронолактона, кортикотропина, гонадотропинов, цефалоспоринов, тестостерона	

Функциональное состояние щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы по распространённости занимают второе место среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета. Они развиваются в результате нарушений регуляции функции щитовидной железы, изменений биосинтеза тиреоидных гормонов или их действия в тканях.

Для образования тиреоидных гормонов необходимы неорганический йод и аминокислота тирозин. Ежедневно 30–40% потребляемого с пищей йода концентрируется в щитовидной железе вместе с йодом, образующимся в результате периферического разрушения тиреоидных гормонов. Остатки йода выделяются с мочой. В организме он находится в виде неорганического йода и в связанной с белком форме. При необходимости йод захватывается щитовидной железой и окисляется в молекулярный йод, который соединяется со специфическим белком — тиреоглобулином. В свободной форме остаётся 1–2% йода. Йод концентрируется в щитовидной железе как в коллоиде фолликулов, так и в эпителиальных клетках. Протеолитическое расщепление тиреоглобулина приводит к освобождению T_4 и T_3 , а также выделению йодированных аминокислот — моно- и дийодтирозина. T_4 и T_3 в крови обратимо связаны со специфическим белком — тироксинсвязыва-

ющим глобулином (ТСГ). Когда содержание тиреоидных гормонов повышается, избыток связывается с другими белками — преальбумином и альбумином. В крови создаётся равновесие между связанными и свободными гормонами. Связанные с белком T_4 и T_3 представляют своего рода депо гормонов, из которого они освобождаются по мере необходимости. Биологический эффект оказывают только свободные гормоны крови.

Функция щитовидной железы находится под контролем ТРГ, секретируемого гипоталамусом. Секретция ТТГ стимулируется ТРГ (рис. 9-3), который,

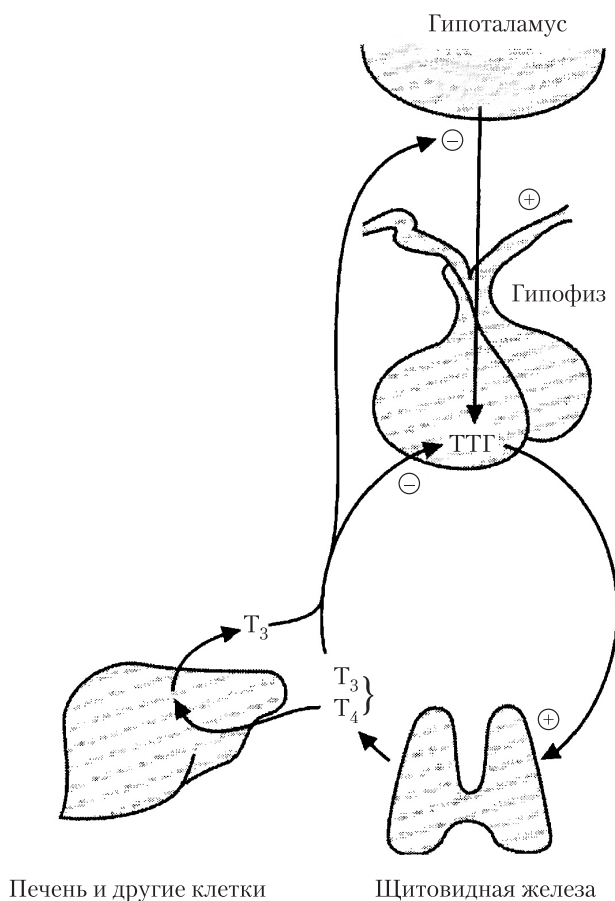


Рис. 9-3. Регуляция секреции гормонов щитовидной железы

выделяясь клетками гипоталамуса, связывается с мембранными рецепторами клеток гипофиза, активируя аденилатциклазу и вызывая пролиферацию железистых клеток аденогипофиза. Под влиянием ТТГ тиреоглобулин переходит в фолликулярные клетки щитовидной железы, затем гидролизуется протеолитическими ферментами с образованием T_4 и T_3 . Изменение чувствительности тиреотрофов аденогипофиза к стимулирующему действию ТРГ в зависимости от концентрации свободных тиреоидных гормонов в крови — основной механизм регуляции функции щитовидной железы.

Тиреоидные гормоны влияют на различные метаболические процессы в организме. Они повышают утилизацию углеводов, потенцируя действие инсулина, увеличивают поглощение глюкозы мышцами. В физиологических количествах тиреоидные гормоны стимулируют белковый синтез, в том числе и синтез специфических ферментов; повышают липолиз и окисление жирных кислот; потенцируют действие некоторых гормонов.

Нарушение функции щитовидной железы приводит к развитию симптомов, вызванных нарушением обмена.

Тиреотропный гормон в сыворотке крови

Референтные величины концентрации ТТГ в сыворотке крови: новорождённые — 1–39 мМЕ/л, взрослые — 0,4–4,2 мМЕ/л.

ТТГ — гликопротеин, выделяемый аденогипофизом. Действует главным образом на щитовидную железу, стимулируя синтез T_4 и T_3 и выделение их в кровь.

Для определения содержания ТТГ в сыворотке крови используют РИА, ИФА и иммунофемилюминесцентный анализ. Последний метод основан на применении моноклональных АТ к ТТГ и усилении хемилюминесценции, его чувствительность на два порядка превышает чувствительность РИА и на один порядок — ИФА. Современные диагностические наборы третьего поколения позволяют обнаруживать концентрации ТТГ менее 0,01 мМЕ/л, поэтому с их помощью удаётся чётко разграничивать гипертиреоз (содержание ТТГ снижено) и эутиреоз (содержание ТТГ в норме). Именно с определения уровня ТТГ следует начинать диагностику при подозрении на отклонения в гормональной активности щитовидной железы.

При гипотиреозе концентрация ТТГ повышается. Диагноз подтверждают низкие концентрации свободного тироксина (cT_4), T_4 , T_3 в крови. В случаях субклинического лёгкого гипотиреоза, когда уровень cT_4 и T_4 в крови находится в пределах нормы, выявление повышенного содержания ТТГ приобретает решающее значение. Низкий уровень ТТГ при гипотиреозе свидетельствует о недостаточности гипофиза или гипоталамуса и исключает первичное нарушение функции щитовидной железы. Определение ТТГ имеет важное значение для мониторинга больных гипотиреозом, ежедневно получающих заместительную терапию левотироксином натрия. Определяя концентрацию ТТГ, можно оптимизировать дозу принимаемого препарата.

При гипертиреозе синтез и секреция ТТГ подавлены. В результате первичный гипертиреоз (заболевания щитовидной железы) характеризуется повышенным содержанием тиреоидных гормонов (T_4 , T_3) в крови и недостатком ТТГ.

Концентрация ТТГ повышается при тиреотропинсекретирующих опухолях гипофиза (в 90% случаев макроаденомы, размером более 10 мм). Вместе с тем необходимо помнить, что длительно существующий гипотиреоз может приводить к гиперплазии гипофиза с образованием псевдоопухоли, поэтому всем пациентам, прежде чем проводить операцию на гипофизе, необходимо исследовать концентрацию cT_4 . Повышенные значения cT_4 свидетельствуют в пользу аденомы гипофиза, низкие — о гипотиреозе.

Основные заболевания и состояния, при которых наиболее часто выявляют изменения концентрации ТТГ в крови, представлены в табл. 9-10.

Таблица 9-10. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ТТГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Первичная гипопункция щитовидной железы	Первичная гиперфункция щитовидной железы
Подострый тиреоидит	Гипоталамо-гипофизарная недостаточность
Тиреоидит Хашимото	Опухоль гипофиза
Опухоль гипофиза	Травма гипофиза
Эктопическая секреция при опухолях лёгкого, молочной железы	Послеродовый некроз гипофиза
Эндемический зоб	Синдром Иценко—Кушинга
Воспаление щитовидной железы	Применение ацетилсалициловой кислоты, гепарина, гормонов щитовидной железы, ГК
Состояние после йодотерапии	
Рак щитовидной железы	

Общий трийодтиронин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации T_3 в сыворотке крови — 1,08–3,14 нмоль/л.

T_3 образуется и синтезируется щитовидной железой, но основное количество T_3 образуется вне щитовидной железы при дейодировании T_4 . Приблизительно 99,5% T_3 , циркулирующего в крови, связано с белками. Время полувыведения из крови составляет 24–36 ч. Активность T_3 в 3–5 раз превышает активность T_4 .

Определение T_3 весьма информативно при T_3 -тиреотоксикозе, так как в ряде случаев концентрация T_4 существенно не изменяется (резко повышена только концентрация T_3).

При миеломе, продуцирующей большое количество IgG, а также при тяжёлых заболеваниях печени регистрируются ложноповышенные величины концентрации T_3 .

У пожилых людей, а также у больных с тяжёлыми соматическими заболеваниями нередко наблюдают так называемый синдром низкого T_3 — снижение его концентрации в сыворотке крови при нормальном содержании T_4 . Синдром низкого T_3 у данного контингента лиц не является признаком гипотиреоза.

Основные заболевания и состояния, при которых наиболее часто выявляют изменения концентрации T_3 в крови, представлены в табл. 9-11.

Таблица 9-11. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация T_3 в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Тиреотоксикоз	Послеоперационные состояния и тяжёлые заболевания
Недостаток йода	Гипофункция щитовидной железы
Состояние после лечения препаратами радиоактивного йода	Острый и подострый тиреоидит
Эндемический зоб	Применение андрогенов, дексаметазона, пропранолола, салицилатов, производных кумарина
Синдром Пендреда	
Применение эстрогенов, пероральных контрацептивов, метадона, героина	

Общий тироксин в сыворотке крови

T_4 — основной гормон щитовидной железы. Его концентрация в крови превышает таковую T_3 в 60 раз. Время полувыведения составляет 5–7 дней. Референтные величины концентрации общего T_4 в сыворотке крови представлены в табл. 9-12.

Таблица 9-12. Референтные величины концентрации общего T_4 в сыворотке крови

Возраст	T_4 , нмоль/л
Новорождённые:	95–168
0–5 дней	152–292
11–15 дней	126–214
>15 дней	93–186
Дети:	
1–5 лет	94–194
5–10 лет	83–172
Взрослые 10–60 лет	
Мужчины	59–155
Женщины	71–142
>60 лет	65–138

У большей части больных при клинически выраженном гипертиреозе содержание T_4 в крови повышено, а при гипотиреозе снижено. Вместе с тем в ряде случаев концентрация T_4 в крови не отражает функциональное состояние щитовидной железы. К ним относятся состояния, при которых изменяется концентрация ТСГ. Например, концентрация T_4 в крови может быть повышена при увеличении ТСГ. Последнее может быть обусловлено генетически детерминированным увеличением содержания ТСГ, а также беременностью, приёмом контрацептивов, содержащих производные эстрадиола, терапией эстрогенами. В то же время концентрация T_4 в крови может быть снижена за счёт уменьшения связывающей способности ТСГ. К этому приводят следующие патологические состояния: хронические тяжёлые заболевания печени, нефротический синдром, генетически

детерминированное снижение синтеза ТСГ. Терапия андрогенами также уменьшает связывающую способность ТСГ. В старческом возрасте у 20% людей с эутиреоидным состоянием концентрация в крови ТСГ снижается, что, в свою очередь, ведёт к уменьшению уровня T_4 .

Временное повышение концентрации общего T_4 (псевдодисфункция щитовидной железы) наблюдают почти у 20% больных, поступающих в психиатрические клиники. Концентрация общего T_4 может повышаться и при других заболеваниях, не связанных с изменением функции щитовидной железы. У таких пациентов T_4 обычно нормализуется через несколько дней без лечения. В пользу псевдодисфункции щитовидной железы свидетельствует сниженная концентрация общего T_3 и нормальное содержание ТТГ.

Повышение концентраций общего T_4 (и общего T_3) без явлений тиреотоксикоза возможна при редком наследственном заболевании — генерализованной резистентности к тиреоидным гормонам. Несмотря на повышение концентраций T_4 , sT_4 , T_3 и свободного трийодтиронина (sT_3), у больных имеется эутиреоидное состояние, а у некоторых даже лёгкий гипотиреоз.

Основные заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация T_4 в сыворотке крови, представлены в табл. 9-13.

Таблица 9-13. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация T_4 в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гипертиреоз	Гипофункция щитовидной железы (микседема)
Острый тиреоидит	Повышенная потеря белка (почечный синдром)
Беременность	Синдром Иценко–Кушинга
Ожирение	Значительный дефицит йода
Гепатит	Физическая нагрузка
Применение эстрогенов (пероральных контрацептивов), героина, тиреоидных препаратов	Пангипопитуитаризм
	Потеря белка через ЖКТ
	Применение ГК, резерпина, сульфаниламидов, пенициллина, йодида калия, андрогенов

Свободный трийодтиронин в сыворотке крови

Референтные величины sT_3 в сыворотке крови — 4–7,4 пмоль/л.

На sT_3 приходится 0,3% его общего количества в крови. Фракция sT_3 обеспечивает весь спектр метаболической активности. sT_3 — продукт метаболического превращения T_4 вне щитовидной железы. Следует подчеркнуть, что дейодирование T_4 с образованием T_3 идет более интенсивно в переднем гипофизе, чем в периферических тканях. В связи с этим определение уровня sT_4 в сыворотке имеет большое значение в оценке состояния регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Содержание sT_3 не зависит от концентрации ТСГ, поэтому его определение очень информативно для оценки тиреоидного статуса при изменении содержания ТСГ.

Определение концентрации sT_3 оправдано при первичной диагностике и длительном мониторинге больных с тиреотоксикозом, развившимся

в йоддефицитной местности, при котором возможно подавление образования ТТГ при изолированной гиперпродукции только T_3 и неизменённом уровне T_4 (T_3 -токсикоз). В условиях лёгкого дефицита йода это состояние нередко наблюдают при диффузном токсическом зобе (до 25% случаев). В случае гипертиреоза концентрация cT_3 повышается, а при гипотиреозе снижается.

Основные заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация cT_3 в сыворотке крови, представлены в табл. 9-14.

Таблица 9-14. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация cT_3 в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Тиреотоксикоз, недостаток йода	Послеоперационные состояния и тяжёлые заболевания
Состояние после лечения препаратами радиоактивного йода	Гипофункция щитовидной железы
Эндемический зоб	Острый и подострый тиреоидит
Синдром Пендреда	Приём андрогенов, дексаметазона, пропранолола, салицилатов, производных кумарина
Применение эстрогенов, пероральных контрацептивов, метадона, героина	

Свободный тироксин в сыворотке крови

Референтные величины cT_4 в сыворотке крови — 10–35 нмоль/л.

На cT_4 приходится 0,03% от его общего количества в крови. При нормальном функционировании щитовидной железы механизмы, осуществляющие регуляцию её функции, работают таким образом, что содержание cT_4 не зависит от концентрации ТСГ. Именно это обстоятельство позволяет использовать cT_4 в качестве наиболее адекватного и прямого маркера гормональной функции щитовидной железы.

При гипертиреозе концентрация cT_4 в крови повышается, а при гипотиреозе снижается. Повышение уровня cT_4 регистрируют у больных, получающих заместительную терапию левотироксином натрия. Определение cT_4 имеет преимущества для диагностики вторичного/третичного гипотиреоза, связанного с патологией на гипоталамо-гипофизарном уровне, когда концентрация ТТГ вопреки ожидаемому снижению может быть в пределах нормы или даже парадоксально повышаться (за счёт аномалии структуры молекулы ТТГ).

Независимость концентрации cT_4 от содержания ТСГ позволяет использовать его в качестве надёжного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменением концентрации ТСГ. В связи с этим анализ cT_4 незаменим при беременности, у женщин, принимающих пероральные контрацептивы или получающих эстрогены или андрогены, а также у лиц с наследственно обусловленным повышением или снижением концентрации ТСГ. ЛС (салицилаты, фенитоин), которые искажают результаты определения T_4 , не влияют на истинное содержание cT_4 . В ряде случаев тест cT_4 необходимо дополнять другими маркерами: T_3 , cT_3 , ТТГ.

Основные заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация cT_4 , представлены в табл. 9-15.

Таблица 9-15. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация сT_4 в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гипертиреоз	Гипофункция щитовидной железы (микседема)
Острый тиреоидит	Повышенная потеря белка (почечный синдром)
Беременность	Синдром Иценко–Кушинга
Ожирение	Приём андрогенов
Гепатит	Значительный дефицит йода
Применение эстрогенов (пероральных контрацептивов), тиреоидных препаратов, гепарина, производных имидазола	Физическая нагрузка
	Пангипопитуитаризм
	Потеря белка через ЖКТ
	Применение ГК, резерпина, сульфаниламидов, пенициллина, йодида калия
	Резекция щитовидной железы
	Рак щитовидной железы
	Передозировка тиреостатиками

Тиреоглобулин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови — 3–42 нг/мл (мкг/л).

Тиреоглобулин — предшественник гормонов щитовидной железы T_3 и T_4 , используют в качестве маркера новообразований в щитовидной железе, а у больных с удалённой щитовидной железой или подвергнувшихся лечению радиоактивным йодом, — для оценки эффективности проведённого лечения. Рецидивы доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы сопровождается повышением концентрации тиреоглобулина в крови у большинства больных. Концентрация тиреоглобулина повышена у больных с подострым тиреоидитом, а также у больных при рецидивах хронических неспецифических тиреоидитов.

Основные заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация тиреоглобулина, представлены в табл. 9-16.

Таблица 9-16. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация тиреоглобулина в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Опухоли щитовидной железы	Передозировка гормонов щитовидной железы
Подострый тиреоидит	
Аденома щитовидной железы	
Гипертиреоз	
Метастазы рака щитовидной железы	
Эндемический зоб	
Недостаток йода	
Болезнь Грейвса	
Состояние после лечения радиоактивным йодом	

Тироксинсвязывающий глобулин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации ТСГ в сыворотке крови у взрослых — 13,6–27,2 мг/л; при беременности (более 5 мес) — 56–102 мг/л. Способность ТСГ связывать T_4 у взрослых — 100–250 мкг/л.

ТСГ связывает основную массу T_3 (80%) (остальные 20% транспортируются альбумином и преальбумином — по 10%) и T_4 (75%) [Гончаров Н.П., 1995]. 10% T_4 связывает альбумин, 15% — преальбумин.

Тест на ТСГ полезен для дифференциальной диагностики изменений концентраций T_3 и T_4 при первичных заболеваниях щитовидной железы и в результате первичного изменения ТСГ.

Основные заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ТСГ, представлены в табл. 9-17.

Таблица 9-17. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ТСГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Инфекционный гепатит	Тяжёлые заболевания
ОПП	Хирургический стресс
Гипотиреоз	Недостаточность белкового питания
Беременность	Мальабсорбция различной этиологии
Применение эстрогенов, фенотиазинов, пероральных контрацептивов, метадона	Энтеропатии с потерей белка
	Нефротический синдром
	Активная акромегалия
	Гипофункция яичников
	Генетическая обусловленность
	Применение андрогенов, ГК в больших дозах, кортикотропина, фенитоина

Кальцитонин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации кальцитонина в сыворотке крови — менее 150 пг/мл (нг/л).

Кальцитонин — пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот и продуцируемый клетками парафолликулярного эпителия (С-клетками) щитовидной железы. Период полураспада гормона составляет 5–8 мин. В норме кальцитонин участвует в регуляции кальциевого обмена, являясь физиологическим антагонистом ПТГ. В остеоцитах он ингибирует ферменты, разрушающие костную ткань, в клетках почечных канальцев кальцитонин вызывает повышенный клиренс и выделение Ca^{2+} , фосфатов, Mg^{2+} , K^+ , Na^+ и тем самым способствует снижению концентрации Ca^{2+} в крови. Синтез и высвобождение кальцитонина регулирует концентрация Ca^{2+} в крови: её повышение стимулирует синтез и секрецию гормона, а снижение ингибирует эти процессы. Кроме того, секрецию кальцитонина стимулируют гастрин и глюкагон.

В клинической практике определение кальцитонина необходимо для диагностики медулярного рака щитовидной железы, поскольку при этом заболевании его содержание в крови значительно возрастает, а также для

комплексной оценки нарушений кальциевого обмена (совместно с ТТГ и витамином D₃).

Определение кальцитонина имеет исключительное значение для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Повышение базальной и стимулированной концентрации кальцитонина в сыворотке крови при проведении провокационного теста с пентагастрином — основной диагностический критерий медуллярной карциномы щитовидной железы, результаты исследования коррелируют со стадией заболевания и величиной опухоли. У 70% больных базальная концентрация кальцитонина находится в пределах 500–2000 пг/мл; у 30% — в пределах нормы или незначительно превышает нормальные показатели. После введения пентагастрина концентрация кальцитонина повышается почти у всех больных медуллярным раком щитовидной железы. Если базальный уровень исходно повышен, то при проведении теста с пентагастрином его концентрация повышается в крови в 10–20 раз. В случаях, если базальный уровень кальцитонина находится на нижних границах нормы или не определяется, а после стимуляции пентагастрином значительно повышается, но не выходит за пределы нормы, следует заподозрить раннюю стадию медуллярного рака либо гиперплазию С-клеток щитовидной железы. У некоторых больных в качестве стимулятора следует использовать инфузионное введение препаратов кальция, так как опухоли могут не реагировать на пентагастрин.

Стойкое повышение содержания кальцитонина в крови после удаления опухоли у больных с медуллярным раком щитовидной железы может указывать на нерадикальность операции или на наличие отдалённых метастазов. Быстрый подъём уровня кальцитонина после операции свидетельствует о рецидиве заболевания.

Повышение концентрации кальцитонина в крови возможно при незлокачественных заболеваниях лёгких, остром панкреатите, гиперпаратиреозе, пернициозной анемии, болезни Педжета. Увеличение концентрации кальцитонина также наблюдают при злокачественных новообразованиях молочной железы, желудка (наиболее часто при синдроме Золлингера–Эллисона), почек, печени.

Оценка гормонального статуса щитовидной железы

Оценка гормонального статуса щитовидной железы позволяет выявить три её функциональных статуса: гиперфункция, гипофункция и эутиреоидное состояние. Определение ТТГ совместно с сТ₄ — один из ведущих «стратегических» маркёров при оценке гормонального статуса щитовидной железы. Алгоритмы оценки результатов исследования отражены на рис. 9-4. ТТГ считают наиболее чувствительным индикатором функции щитовидной железы. Увеличение его содержания в сыворотке крови — маркёр первичного гипотиреоза, а снижение или полное отсутствие — наиболее существенный показатель первичного гипертиреоза. Определение сТ₄ является наиболее информативно у больных с подозрением на аномалии связывающих протеинов и позволяет оценивать истинное содержание Т₄ в организме. Совместное определение ТТГ и сТ₄ имеет важное значение для подбора адекватной терапии выявленных нарушений функции щитовидной железы. Дозу препаратов тиреоидных гормонов, которые используются в лечении гипотиреоза, подбирают соответственно концентрации ТТГ в кро-

ви (адекватное лечение сопровождается её нормализацией). Определение cT_4 особенно важно для мониторинга терапии гипертиреоза, поскольку для восстановления функции гипофиза может потребоваться 4–6 мес. На этой стадии выздоровления концентрация ТТГ в крови может быть снижена, несмотря на то что содержание cT_4 нормально или понижено и лечение гипертиреоза адекватно.

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз наблюдают сравнительно часто — приблизительно у 2–3% всего населения, он обусловлен уменьшением содержания в циркулирующей крови одного или обоих гормонов щитовидной железы. Гипотиреоз может быть связан с первичным поражением непосредственно щитовидной железы (первичный гипотиреоз), нарушением регуляции её функции гипоталамо-гипофизарной системой (третичный и вторичный гипотиреоз), а также вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия гормонов (периферический). В подавляющем большинстве случаев (90–95%) гипотиреоз обусловлен патологическим процессом в щитовидной железе, нарушающим продукцию гормонов (первичный гипотиреоз).

Определение cT_4 и ТТГ в сыворотке крови — наилучшая комбинация тестов для диагностики гипотиреоза. При гипотиреозе базальный уровень ТТГ повышен вследствие первичного поражения щитовидной железы (первичный гипотиреоз) и понижен при первичной недостаточности гипофиза (вторичный, центральный гипотиреоз) или гипоталамуса (третичный, центрально-гипоталамический гипотиреоз), при которых нарушения функции щитовидной железы вторичны.

Характерная особенность вторичного гипотиреоза — низкая концентрация в крови ТТГ на фоне сниженных концентраций cT_4 , T_4 , T_3 . При третичном гипотиреозе концентрации ТТГ, cT_4 , T_4 , T_3 в крови также снижены. Содержание в крови ТРГ при третичном гипотиреозе, в отличие от вторичного, снижено.

Повышение концентрации ТТГ на фоне нормального содержания гормонов щитовидной железы (cT_3 , cT_4) в крови называют субклиническим гипотиреозом. Выделяют 3 степени (стадии) развития субклинического гипотиреоза.

- I степень — минимальная тиреоидная недостаточность (субклинический гипотиреоз, гипотиреоз с ТТГ на верхней границе нормы, компенсированный вариант субклинического гипотиреоза) — самая лёгкая форма, для которой характерны отсутствие симптомов у пациентов, концентрация ТТГ в пределах референтных величин (2–5 мМЕ/л) или несколько повышенная (но менее 6 мМЕ/л) и гиперэргическая реакция ТТГ на стимуляцию ТРГ.
- II степень подобна I, но повышение базальной концентрации ТТГ в крови прогрессирует (6–12 мМЕ/л); вероятность клинической манифестации гипотиреоза значительно возрастает.
- III степень характеризуется значениями концентрации ТТГ в крови выше 12 мМЕ/л, появлением стёртой клинической картины гипотиреоза, которая прогрессирует параллельно гиперпродукции ТТГ, а также высоким риском развития явного гипотиреоза, как правило, в течение ближайших 10–20 лет.

ГИПЕРТИРЕОЗ (ТИРЕОТОКСИКОЗ)

Гипертиреоз развивается при избыточном образовании гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4). В настоящее время выделяют три формы тиреотоксикоза: диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, базедова болезнь), токсический узловой зоб и автономную аденому щитовидной железы.

При диффузном токсическом зобе у больных, не получавших антигипертиреоидного лечения, в крови повышена концентрация T_4 , cT_4 , тиреоглобулина, снижена концентрация ТТГ. У этих больных тест с ТРГ отрицательный, что свидетельствует о резком угнетении тиреотропной функции и отсутствии резервов ТТГ при этом заболевании.

При (много)узловом токсическом зобе T_3 -токсикоз наблюдают у 50% больных (при диффузном токсическом зобе — у 15%), поэтому в крови часто выявляют повышение концентрации T_3 . Одной из причин нарушения соотношения T_4 и T_3 в щитовидной железе может быть недостаток йода, ведущий к компенсаторному синтезу наиболее активного гормона. Другой причиной изолированного повышения уровня T_3 может быть ускоренный переход T_4 в T_3 в периферических тканях. Почти у всех больных с выраженной клинической картиной заболевания выявляют повышение концентрации cT_4 и снижение концентрации ТТГ.

ТИРЕОТРОПИНСЕКРЕТИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза развивается очень редко. Аденома гипофиза секретирует избыточные количества ТТГ, который стимулирует щитовидную железу. В результате в крови повышается концентрация cT_4 , T_4 , T_3 и развиваются симптомы гипертиреоза. Основные признаки тиреотропинсекретирующей опухоли гипофиза — резкое повышение концентрации ТТГ в крови (в 50–100 раз и более по сравнению с нормой) и отсутствие реакции ТТГ на ТРГ.

ТИРЕОИДИТЫ

Подострый тиреоидит де Кервена, или гранулематозный тиреоидит, — одна из наиболее распространённых форм заболевания. Этиологические факторы тиреоидита де Кервена включают вирусы кори, инфекционного паротита, аденовирусной инфекции, гриппа. Тиреоидит развивается через 3–6 нед после перенесённых вирусных инфекций.

В течении подострого тиреоидита выделяют 4 стадии.

- Стадия I — тиреотоксическая: воспалительная деструкция фолликулярных клеток щитовидной железы приводит к высвобождению избыточного количества T_4 и T_3 в кровь, что может вызвать тиреотоксикоз.
- Стадия II — промежуточный период (1–2 нед) эутиреоза, наступает после выведения избыточного количества T_4 из организма.
- Стадия III — гипотиреоидная, развивается в тяжёлых случаях заболевания.
- Стадия IV — восстановительная (эутиреоидное состояние).

При подостром тиреоидите концентрация в крови ТТГ в норме или снижена, T_4 и T_3 — высокие или выше нормы, затем они нормализуются. Изменение уровня тиреоидных гормонов в крови при тиреоидите де Кервена зависит от стадии заболевания. Так, в I стадии (длительность 1–1,5 мес) наблюдается повышение концентрации cT_4 (T_4 и T_3) в крови и нормальный

или сниженный уровень ТТГ. Клинически наблюдают симптомы тиреотоксикоза. Эти изменения обусловлены избыточным поступлением в кровь ранне синтезированных гормонов и тиреоглобулина, вследствие повышенной проницаемости сосудов на фоне воспаления. Через 4–5 нед нарушения синтеза гормонов в воспалённой щитовидной железе ведёт к нормализации их содержания в крови, а затем и к понижению (3–4 мес заболевания). Снижение образования T_4 и T_3 активирует выброс ТТГ гипофизом, его концентрация в крови увеличивается и может быть повышенной 4–6 мес. Приблизительно к концу 10-го месяца с момента заболевания концентрации ТТГ, T_4 и T_3 в крови нормализуются. Содержание тиреоглобулина в крови повышено в течение длительного времени. Заболевание склонно к рецидивам, что требует длительного контроля за функцией щитовидной железы. При развитии рецидива концентрация тиреоглобулина в крови вновь повышается.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) — заболевание, обусловленное генетическим дефектом иммунокомпетентных клеток (Т-супрессоров), приводящим к инфильтрации щитовидной железы макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками. В результате этих процессов в щитовидной железе происходит образование АТ к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, рецепторам ТТГ. Взаимодействие АТ с Аг ведёт к появлению иммунных комплексов, выделению биологически активных веществ, что в конечном счёте вызывает деструктивные изменения в тиреоцитах и ведёт к снижению функции щитовидной железы.

В процессе развития хронического аутоиммунного тиреоидита функция щитовидной железы претерпевает стадийные изменения с практически обязательным исходом в гипотиреоз. По мере прогрессирования недостаточности железы концентрации в крови T_4 , а затем и T_3 снижаются, а содержание ТТГ постепенно нарастает. В дальнейшем развивается гипотиреоз с характерными лабораторными проявлениями. У части больных аутоиммунным тиреоидитом в дебюте заболевания возможны признаки гипертиреоза (снижение концентрации ТТГ и увеличение sT_4), что обусловлено процессами деструкции ткани щитовидной железы.

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Папиллярная карцинома составляет 60% всех случаев рака щитовидной железы и поражает наиболее молодых людей (50% больных моложе 40 лет). Новообразование состоит из цилиндрических клеток и имеет тенденцию к медленному росту.

Фолликулярная карцинома составляет 15–30% всех случаев рака щитовидной железы, гистологически напоминает нормальную ткань щитовидной железы. Опухоль часто функционирует как нормальная ткань щитовидной железы, захватывая йод по ТТГ-зависимому типу. Фолликулярная карцинома более злокачественна, чем папиллярный рак, часто даёт метастазы в кости, лёгкие и печень.

Недифференцированная карцинома составляет 10% рака щитовидной железы, поражает больных старше 50 лет и чрезвычайно злокачественна. Характерен быстрый рост опухоли с обширными метастазами, что приводит к смерти в течение нескольких месяцев.

В большинстве случаев рака щитовидной железы концентрация ТТГ и гормонов щитовидной железы (T_4 , T_3) остаётся в пределах нормы. Однако при

метастазах рака щитовидной железы, продуцирующих тиреоидные гормоны, их содержание в крови может быть повышенным, а концентрация ТТГ сниженной, при этом развиваются клинические признаки гипертиреоза. В крови повышена концентрация тиреоглобулина. При раке щитовидной железы существует прямая связь между концентрацией тиреоглобулина в крови и риском метастазирования (чем больше уровень тиреоглобулина, тем выше вероятность наличия метастазов).

После хирургического удаления опухоли щитовидной железы и лечения радиоактивным йодом больным с фолликулярным или папиллярным раком назначают пожизненное лечение высокими дозами левотироксина натрия для подавления секреции ТТГ. Задача супрессивной терапии — снижение концентрации ТТГ в крови до уровня менее 0,1 мМЕ/л. При наличии метастазов дозировку препарата не снижают, концентрация ТТГ должна оставаться в пределах 0,01–0,1 мМЕ/л.

Определение концентрации тиреоглобулина в динамике позволяет оценивать эффективность хирургического лечения опухолей щитовидной железы. Стойкое и неуклонное снижение тиреоглобулина в крови в послеоперационный период свидетельствует о радикальности хирургического лечения. Временное снижение концентрации тиреоглобулина в крови в послеоперационный период и повышение концентрации в дальнейшем свидетельствует о нерадикальности удаления опухоли или наличии метастазов. Определение концентрации тиреоглобулина в крови в послеоперационный период необходимо проводить каждые 4–6 нед. Его исследование заменяет обычное радионуклидное сканирование у таких больных.

Медуллярная карцинома составляет 5–10% случаев рака щитовидной железы. Опухоль возникает из парафолликулярных клеток (С-клетки) секретирующих кальцитонин.

При проведении провокационного теста с внутривенным введением кальция определяют повышение как базальной (выше 500 пг/мл), так и стимулированной концентрации кальцитонина в сыворотке крови. Пролеживается сильная корреляция между степенью повышения концентрации кальцитонина в крови после введения кальция и размером опухоли.

Единственный метод лечения медуллярной карциномы — оперативное удаление всей щитовидной железы. Стойкое повышенное содержание кальцитонина в крови после удаления опухоли у больных с медуллярным раком щитовидной железы может указывать на нерадикальность операции или на наличие отдалённых метастазов. Снижение, а затем быстрый подъём уровня кальцитонина после операции свидетельствуют о рецидиве заболевания. После оперативного лечения кальцитонин необходимо исследовать у всех пациентов не реже 1 раза в год, а также провести обследование родственников (включая детей от 2 лет) для ранней диагностики возможной семейной формы рака щитовидной железы.

Функциональное состояние гормональной регуляции репродуктивной системы

Репродуктивная система состоит из определённых структур гипоталамуса и гипофиза, гонад, органов мишеней (маточные трубы, матка и др.). Элементы репродуктивной системы связаны между собой информационными сигналами, позволяющими ей функционировать как единое целое.

Важнейшая роль в регуляции репродуктивной системы отводится гормонам. Гормоны репродуктивной системы классифицируются по их химическому строению и месту секреции. Точное определение концентрации этих гормонов в биологических жидкостях человека имеет крайне важное значение для оценки функционального состояния гормональных систем регуляции репродуктивной системы и диагностики заболеваний, вызывающих их нарушения. Определение содержания гормонов широко используют для установления причин как женского, так и мужского бесплодия, при которых во многих случаях на первом месте стоит нарушение гормональной регуляции.

Классификация важнейших гормонов, регулирующих репродуктивную функцию, по месту их синтеза

- Гипоталамус: ГРГ, ПРГ, ГРИГ, ПРИГ.
- Гипофиз: ЛГ (лютропин), ФСГ (фоллитропин), пролактин.
- Яичники: эстрогены, гестагены, андрогены, ингибин.
- Плацента: эстрогены, гестагены, ХГ, пролактин.
- Семенники: андрогены, ингибин.
- Кора надпочечников: андрогены, эстрогены.

Гонадотропины

Гонадотропины — ФСГ и ЛГ — гликопротеиды, секретируемые циа-нофильными клетками передней доли гипофиза под действием ГРГ. Органами-мишенями для них являются гонады. Регуляция секреции ФСГ и ЛГ осуществляется механизмом обратной отрицательной связи. У мужчин высокий уровень тестостерона в крови оказывает угнетающее действие на секрецию ЛГ. Регуляция секреции гонадотропинов у женщин гораздо сложнее.

В течение менструального цикла у женщин концентрации гормонов в крови подвержены определённым ритмическим изменениям. Продолжительность менструального цикла составляет 28 ± 4 дня, он подразделяется на следующие фазы.

- Фолликулиновая (фолликулярная) фаза включает в себя все стадии созревания фолликула.
- Фаза овуляции.
- Заключительная лютеиновая фаза, то есть стадия цикла, продолжающаяся от овуляции до момента децидуации эндометрия и таким образом отражающая полный период жизни жёлтого тела.

Началом менструального цикла считают первый день менструального кровотечения.

ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ГОРМОН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

ФСГ — пептидный гормон, выделяемый передней долей гипофиза. У женщин ФСГ контролирует рост фолликулов до наступления их зрелости и готовности к овуляции. Синергическое взаимодействие ФСГ и ЛГ стимулирует синтез гранулёзными клетками эстрадиола. У мужчин ФСГ контролирует рост и функцию семенных канальцев, в особенности сперматогенез. Содержание ФСГ в сыворотке крови в норме представлено в табл. 9-18.

Изменения концентрации ФСГ в течение нормального менструального цикла приведены на рис. 9-5. В начале цикла уровень ФСГ выше, чем в заключительных стадиях менструального цикла. Пик концентрации гормона наблюдается в середине цикла, одновременно с овуляторным пиком ЛГ.

После овуляции уровень ФСГ падает и вновь достигает значений, наблюдаемых в ранних стадиях фолликулиновой фазы к концу цикла.

Таблица 9-18. Референтные величины концентрации ФСГ в сыворотке крови

Возраст	ФСГ, МЕд/л
Дети младше 11 лет	0,3–6,7
Женщины:	
фолликулиновая фаза	1,37–10
фаза овуляции	6,17–17,2
лютеиновая фаза	1,09–9,2
период менопаузы	19,3–100,6
Мужчины	1,42–15,4

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация ФСГ в крови, представлены в табл. 9-19.

Таблица 9-19. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ФСГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Семинома	Первичная гипопункция гипофиза
Менопауза, вызванная нарушением функции яичников	Применение эстрогенов, прогестерона, фенотиазина
Первичная гипопункция гонад	
Синдром Кляйнфелтера	
Синдром Шерешевского–Тернера	
Кастрация	
Эктопические опухоли	
Ранняя фаза гиперфункции гипофиза	
Применение кломифена, леводопа	



Рис. 9-5. Изменение концентрации ФСГ в крови в течение нормального менструального цикла.

ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

ЛГ — пептидный гормон передней доли гипофиза. Мишени ЛГ у женщин включают клетки яичника и жёлтое тело. ЛГ стимулирует овуляцию и активизирует в клетках яичников синтез эстрогенов и прогестерона. Он активизирует синтез тестостерона в клетках Ляйдига семенников у мужчин. Референтные величины ЛГ в крови приведены в табл. 9-20.

Таблица 9-20. Референтные величины концентрации ЛГ в сыворотке крови

Возраст	ЛГ, МЕд/л
Дети младше 11 лет	0,03–3,9
Женщины:	
фолликулиновая фаза	1,68–15
фаза овуляции	21,9–56,6
лютеиновая фаза	0,61–16,3
период менопаузы	14,2–52,3
Мужчины	1,24–7,8

Изменения концентрации ЛГ в течение нормального менструального цикла отражены на рис. 9-6. В течение менструального цикла уровень ЛГ остаётся низким, за исключением его подъёма в середине цикла. Приблизительно за 12 ч до возникновения пика ЛГ в середине цикла ему предшествует преовуляторный пик эстрадиола, в то время как сама овуляция происходит приблизительно 12–20 ч спустя после достижения максимальной концентрации ЛГ.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация ЛГ в крови, представлены в табл. 9-21.

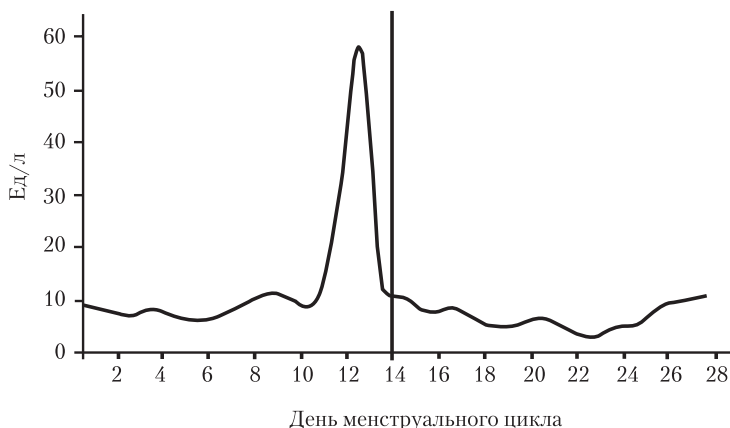


Рис. 9-6. Изменение концентрации ЛГ в крови в течение нормального менструального цикла

Таблица 9-21. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ЛГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Дисфункция гипофиза	Нарушение функции гипофиза или гипоталамуса (гипопитуитаризм)
Первичная гиподисфункция гонад	Атрофия гонад у мужчин после воспаления яичек вследствие свинки, гонореи, бруцеллёза
Аменорея	Синдром галактореи-аменореи
Синдром Штейна–Левенталя	Синдром Каллмана
Применение кломифена, спиронолактона	Невротическая анорексия
	Задержка роста и полового созревания
	Применение дигоксина, мегестрола, фенотиазинов, прогестерона, эстрогенов

Пролактин в сыворотке крови

Пролактин синтезируется в специализированных лактогенных клетках передней доли гипофиза; его синтез и освобождение находится под стимуляционно-ингибиторным влиянием гипоталамуса. Гормон секретируется эпизодически. Кроме гипофиза, пролактин синтезируется децидуальной оболочкой (что объясняет наличие пролактина в амниотической жидкости) и эндометрием. В отличие от гонадотропинов, пролактин состоит из единственной пептидной цепи, включающей 198 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу приблизительно 22 000–23 000. Органом-мишенью для пролактина является молочная железа, развитие и дифференциация которой стимулируются этим гормоном. В период беременности концентрация пролактина повышается под влиянием усиленного образования эстрогена и прогестерона. Стимулирующее воздействие пролактина на молочную железу приводит к послеродовой лактации.

Высокие концентрации пролактина оказывают ингибирующее действие на стероидогенез яичников, образование и секрецию гонадотропинов гипофизом. У мужчин функция его не известна.

Пролактин появляется в сыворотке крови в трёх различных формах. Преобладает биологически и иммунологически активная мономерная (малая) форма (приблизительно 80%), 5–20% присутствует в виде биологически неактивной димерной («большой») формы и 0,5–5% — в виде тетрамерной («очень большой») формы, имеющей низкую биологическую активность. Референтные величины концентрации мономерной формы (биологически активной) пролактина в крови представлены в табл. 9-22.

Продукция и выделение пролактина лактотропными α -клетками передней доли гипофиза находится под контролем целого ряда регуляторных центров гипоталамуса. Дофамин оказывает выраженный угнетающий эффект на секрецию пролактина. Освобождение дофамина гипоталамусом находится под контролем *nucleus dorsomedialis*. Помимо дофамина, ингибиторным воздействием на секрецию пролактина обладают норадреналин, ацетилхолин и γ -аминомасляная кислота. Производные ТРГ и триптофана, такие как серотонин и мелатонин, выполняют функцию ПРГ и оказывают

стимулирующее влияние на секрецию пролактина. Концентрация пролактина в крови увеличивается во время сна, физических упражнений, гипогликемии, лактации, беременности, при стрессе (операции).

Таблица 9-22. Референтные величины концентрации пролактина в сыворотке крови

Возраст	Пролактин, мМЕ/л
Дети до 10 лет	91–526
Женщины	61–512
беременность 12 нед	500–2000
беременность 12–28 нед	2000–6000
беременность 29–40 нед	4000–10000
Мужчины	58–475

Гиперпролактинемия (у мужчин и женщин) — одна из главных причин нарушений фертильности. Исследование пролактина используют в клинической практике при ановуляторных циклах, гиперпролактинемической аменорее и галакторее, гинекомастии и азооспермии. Пролактин определяют также при подозрении на рак молочной железы и опухоли гипофиза.

При определении пролактина следует помнить, что выявленная концентрация зависит от времени взятия крови, так как секреция пролактина происходит эпизодически и подчиняется 24-часовому циклу. Выделение пролактина стимулируется грудным кормлением и стрессом. Кроме того, повышение концентраций пролактина в сыворотке крови вызывает ряд ЛС (например, бензодиазепины, фенотиазины), ТРГ и эстрогены. Секрецию пролактина подавляют производные дофамина (леводопа) и эрготамина.

В последнее время многие авторы сообщают о наличии макропролактина в крови женщин с различными эндокринологическими заболеваниями или во время беременности. Так же описано, что имеет место различное соотношение сывороточного макропролактина («очень большого» — молекулярная масса более 160 000) и мономерного пролактина при анализе разными тест-системами. Целый ряд тест-систем суммарно определяют все варианты молекулы пролактина в широком диапазоне. Это обстоятельство может привести к получению различных результатов в зависимости от используемой тест-системы.

Пробы крови с повышенным уровнем пролактина могут содержать макропролактин (пролактин-IgG комплекс) и олигомерные формы гормона. Пациентам с показателями пролактина выше референтных значений необходимо проводить дифференциацию различных форм гормона. Макропролактин или олигомеры пролактина определяют путём предварительной обработки пробы сыворотки крови 25% раствором полиэтиленгликоля (ПЭГ–6000) и последующим анализом супернатанта на пролактин. Расхождение показателей пролактина в обработанной и нативной пробах указывает на присутствие макропролактина и/или олигомеров пролактина.

Количество макропролактина и его олигомеров определяют путём расчёта отношения концентрации пролактина в исходной пробе и после ПЭГ-преципитации — $[(\text{концентрация пролактина после ПЭГ-преципитации} \times \text{разведение}) / \text{концентрация пролактина в исходной пробе (перед ПЭГ-преципитацией)}] \times 100\%$. Результат исследования оценивают следующим образом.

- Если отношение превышает 60% — проба в основном содержит мономерный пролактин.
- Значения 40–60% («серая зона») — проба содержит как мономерный пролактин, так и макропролактин и/или олигомеры пролактина. Следует сообщить клиницисту, что необходимо повторное исследование крови пациента (например, с помощью фильтрационной хроматографии в геле или другой тест-системы).
- Отношение менее 40% указывает, что в пробе содержится макропролактин и/или олигомеры пролактина. Результат следует сопоставить с клиническими данными.

До настоящего времени клиническое значение различных форм пролактина остаётся не ясным.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация пролактина в крови, представлены в табл. 9–23.

Таблица 9-23. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация пролактина в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Пролактинпродуцирующие опухоли гипофиза Идиопатическая гиперлактинемия (у женщин — нарушение менструаций и бесплодие; у мужчин — импотенция) Гипофункция щитовидной железы Почечная недостаточность Повреждение грудной клетки Травма, хирургическое вмешательство Опоясывающий лишай Применение производных фенотиазина, галоперидола, имипрамина, метилдофы, больших доз эстрогенов, пероральных контрацептивов, аргинина, опиатов, постинсулиновая гипогликемия	Хирургическое удаление гипофиза Рентгенотерапия Лечение бромокриптином Применение T_4 Факторы, вызывающие гипергликемию

Половые стероидные гормоны

По биологическому действию, а также последовательности и количеству углеродных атомов (18, 19, 21) в их молекулах половые стероиды делят на три основные группы.

- C_{18} — эстрогены (основные представители — эстрадиол, эстрон, эстриол).
- C_{19} — андрогены (основной представитель — тестостерон).
- C_{21} — гестагены (основной представитель — прогестерон).

В женском организме наиболее важные половые стероиды образуются в яичниках и коре надпочечников, а во время беременности — в плаценте. Основные половые стероиды мужского организма (андрогены) синтезируются в яичках и, в небольшом количестве, в коре надпочечников.

Все половые стероиды и гормоны коры надпочечников являются производными ХС. Стероиды липофильны, что обуславливает их низкую растворимость в воде, поэтому в крови 95% стероидных гормонов находятся в связанном состоянии со специфическими транспортными белками. С помощью транспортных белков гормоны переносятся к своим органам-

мишеням. Только свободные, не связанные с белком стероиды обладают биологическим действием. Стероидсвязывающий глобулин (ССГ) специфично связывает эстрадиол и андрогены с и высокой аффинностью, в то время как кортикостероидсвязывающий глобулин связывает прогестерон и ГК. Помимо своей транспортной функции, гормонсвязывающие белки защищают стероиды от метаболической инактивации по пути от секреторной железы к органу-мишени.

ЭСТРОГЕНЫ

Наиболее активный из эстрогенов в организме человека — эстрадиол, далее следуют эстрон и эстриол. Эстрогены продуцируются главным образом гранулёзными клетками яичника. Секреция эстрогенов усиливается в ответ на выход ФСГ из гипофиза. В гипоталамусе и гонадотрофах передней доли гипофиза возросший уровень эстрадиола в крови подавляет секрецию ГРГ и ФСГ, кроме этого, фолликулярные клетки продуцируют ингибин, который тормозит секрецию ФСГ.

Эстрадиол в сыворотке крови

Эстрадиол — главный представитель эстрогенов, обладающий наивысшей биологической активностью. Эстрон образуется из эстрадиола ферментативным путём и обладает менее выраженной биологической активностью (ввиду низкой способности связываться с рецепторами клеток). В течение беременности эстрон может определяться в нарастающих концентрациях. В этом случае гормон синтезируется из ДГЭАС, образующегося в коре надпочечников плода. Таким образом, эстрон является одним из показателей, характеризующих состояние плода.

В женском организме эстрадиол синтезируется в яичниках, в оболочке и гранулёзных клетках фолликулов. В лютеиновую фазу менструального цикла эстрадиол синтезируется исключительно клетками оболочки фолликула, в то время как гранулёзные клетки лютеинизируются и переключаются на синтез прогестерона. При наступлении беременности массивная продукция эстрогенов осуществляется плацентой. К другим местам синтеза эстрогенов, прежде всего эстрона в постменопаузе, относится кора надпочечников и периферическая жировая ткань, ввиду их способности ароматизировать андрогены. Определение концентрации эстрадиола необходимо для оценки функции яичников. Референтные величины концентрации эстрадиола в сыворотке крови приведены в табл. 9-24.

Таблица 9-24. Референтные величины концентрации эстрадиола в сыворотке крови

Возраст	Эстрадиол, пг/мл
Дети младше 11 лет	<15
Женщины:	
фолликулиновая фаза	20–350
фаза овуляции	150–750
лютеиновая фаза	30–450
период менопаузы	<20
Мужчины	10–50

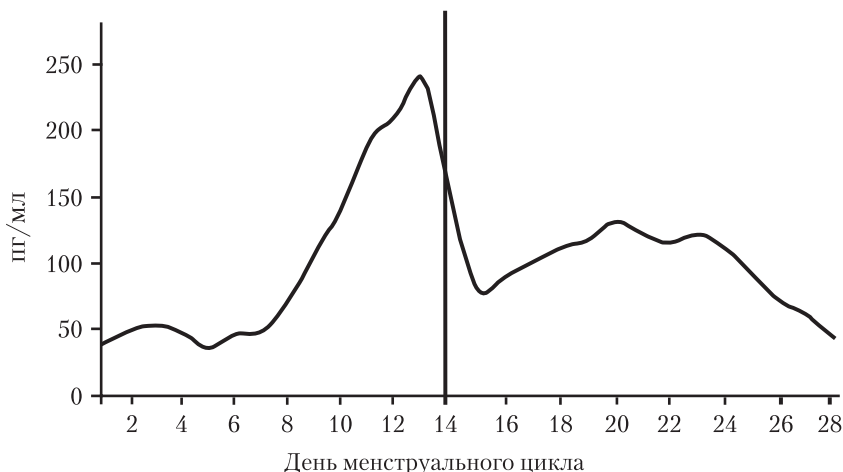


Рис. 9-7. Изменение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в течение нормального менструального цикла

Достоверных подтверждений наличия секреции эстрогенов в мужском организме не обнаружено, обычно они образуются из тестостерона.

Органы-мишени эстрогенов у женщин включают матку, влагалище, вульву, фаллопиевы трубы и молочные железы. Эстрогены отвечают за развитие вторичных половых признаков и определяют характерные физические и психические особенности женщин. Эстрогены вызывают закрытие эпифизарных точек роста.

Изменения концентрации эстрадиола в течение нормального менструального цикла отражены на рис. 9-7. Уровень эстрадиола остаётся низким в начале и середине фолликулиновой фазы менструального цикла. За 3–5 дней до возникновения пика ЛГ уровень эстрадиола начинает расти и достигает максимальных значений приблизительно за 12 ч до пика ЛГ. После резкого падения до наименьших значений, наблюдаемых спустя 48 ч после пика ЛГ, уровень эстрадиола начинает снова подниматься (двуфазная прогрессия). Максимальная концентрация достигается на 9-й день после овуляции, и затем к концу цикла концентрация гормона вновь падает по мере атрезии жёлтого тела.

Низкая концентрация эстрадиола в крови характерна для заболеваний гипоталамуса или гипофиза; высокую концентрацию наблюдают при эстрогенсекретирующих опухолях или фолликулярных кистах яичников, в таких случаях избыток эстрадиола подавляет секрецию ЛГ и ФСГ, приводя к ановуляции. Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация эстрадиола в крови, представлены в табл. 9-25.

Таблица 9-25. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация эстрадиола в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гинекомастия	Синдром Тернера
Маточные кровотечения в период менопаузы	Первичный и вторичный гипогонадизм
Эстрогенопродуцирующие опухоли	
Цирроз печени	
Феминизация у детей	
Применение гонадотропинов, кломифена, эстрогенов	

ГЕСТАГЕНЫ

Гестагены (прогестациональные стероиды) продуцируются в яичниках, яичках, в коре надпочечников, а во время беременности — в плаценте. Действие гестагенов направлено на осуществление нормальной репродуктивной функции организма. Основным представителем этой группы гормонов — прогестерон.

Прогестерон в сыворотке крови

Прогестерон способствует пролиферации слизистой оболочки матки, облегчает имплантацию оплодотворённого яйца. Прогестерон синтезируется жёлтым телом, а во время беременности главным его источником становится плацента. Измерение концентрации прогестерона в крови проводят с целью подтверждения или исключения овуляции во время менструального цикла. Референтные величины концентрации прогестерона в сыворотке крови представлены в табл. 9-26.

Таблица 9-26. Референтные величины концентрации прогестерона в сыворотке крови

Возраст	Прогестерон, нмоль/л
Женщины:	
фолликулиновая фаза	0,5–2,2
фаза овуляции	3,1–7,1
лютеиновая фаза	6,4–79,5
период менопаузы	0,06–1,3
Беременность:	
9–16 нед	32,6–139,9
16–18 нед	62,0–262,4
28–30 нед	206,7–728,2
предродовой период	485,8–1104
Мужчины	0,4–3,1

Главный орган-мишень прогестерона — матка. Гормон вызывает секреторную трансформацию пролиферативно утолщённого эндометрия, тем самым обеспечивая его готовность к имплантации оплодотворённой яйцеклетки. Более того, прогестерон несёт на себе важную контрольную функцию в системе гонадотропины–гонадные стероиды и вызывает стимуляцию теплового центра. Это вызывает повышение температуры тела на 0,5 °C в лютеиновую фазу менструального цикла после овуляции.

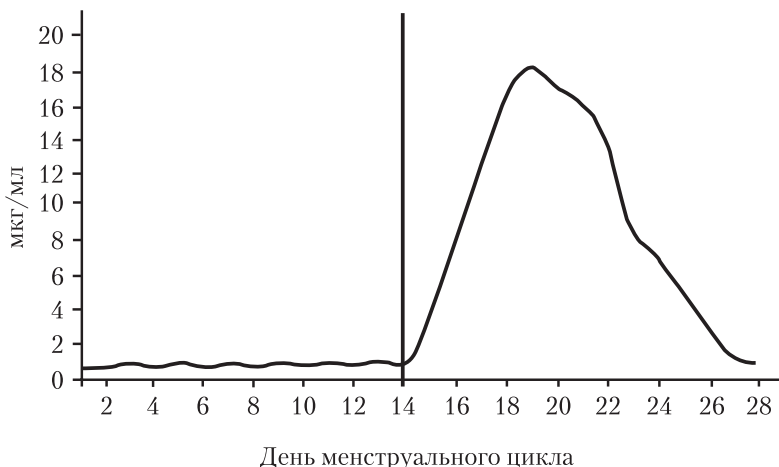


Рис. 9-8. Изменение концентрации прогестерона в сыворотке крови в течение нормального менструального цикла

Изменения концентрации прогестерона в течение нормального менструального цикла представлены на рис. 9-8. До момента окончания пика ЛГ концентрация прогестерона остаётся крайне низкой. Тем не менее одновременно с пиком ЛГ в середине цикла наблюдается небольшой, но значимый подъём концентрации прогестерона, с последующим снижением. Параллельно с эстрадиолом уровень прогестерона начинает снова подниматься во вторую половину цикла. Это означает, что лютеинизация завершена. К концу цикла концентрация прогестерона снова падает и достигает значений первой, фолликулиновой фазы, в которой воздействие жёлтого тела практически отсутствует. Это резкое падение концентрации прогестерона вызывает менструальное кровотечение.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация прогестерона в сыворотке крови, представлены в табл. 9-27.

Таблица 9-27. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация прогестерона в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность Опухоли надпочечника и яичек Применение прогестерона и его аналогов Липидоклеточная опухоль яичника Текалютеиновая киста Пузырный занос Хорионэпителиома яичника	Угроза выкидыша Синдром галактореи-аменореи Применение ампициллина, динопроста, эстрадиола, пероральных контрацептивов

АНДРОГЕНЫ

Главные представители андрогенов в женском организме — тестостерон, андростендион и ДГЭАС. Андрогены стимулируют рост волос на лобке и подмышечных впадинах, повышают либидо и оказывают влияние на размер клитора и больших половых губ. Андрогены модулируют продукцию гонадотропинов в передней доле гипофиза.

В организме мужчин главные представители андрогенов — тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ). Большая часть тестостерона в сыворотке крови связана с ССГ (приблизительно 60%). Доля свободного тестостерона составляет 1–3%, а доля тестостерона, связанного с альбумином, — приблизительно 40%. В органы-мишени (простата, семенные пузырьки и кожа) может проникать только свободный тестостерон и тестостерон, связанный с альбумином. Достигнув органа-мишени и проникнув внутрь клеток, тестостерон при помощи 5 α -редуктазы превращается в ДГТ (основное количество образуется в предстательной железе), и только после этого ДГТ оказывает свой биологический эффект. В других органах-мишенях, таких как мышцы и почки, эффект андрогенов осуществляется напрямую. Гиперандрогения у женщин ведёт к вирилизации и нарушениям фертильности. Это обуславливает важность определения андрогенов в диагностике женского бесплодия.

Тестостерон в сыворотке крови

Тестостерон — андрогенный гормон, ответственный за вторичные половые признаки у мужчин. Важнейший источник тестостерона — клетки Лейдига семенников. Тестостерон поддерживает сперматогенез, стимулирует рост и функционирование добавочных половых желёз, а также развитие полового члена и мошонки. Гормон обладает анаболическим эффектом, главным образом в отношении костей и мышц. За счёт непосредственного воздействия на костный мозг, а также путём активации синтеза эритропоэтина в почках тестостерон стимулирует эритропоэз. Гормон также необходим для поддержания либидо и потенции. Синтез тестостерона контролируется ЛГ передней доли гипофиза. У мужчин это главный андроген, обуславливающий достижение половой зрелости. Концентрация гормона в крови увеличивается после физической нагрузки. Референтные величины концентрации тестостерона в сыворотке крови приведены в табл. 9-28.

У взрослых здоровых мужчин пик концентрации тестостерона приходится на утреннее время и снижается к вечеру не менее чем на 25%. После 50 лет отмечается прогрессирующее снижение содержания тестостерона в крови.

Концентрация тестостерона в сыворотке крови повышается при идиопатическом преждевременном половом созревании и гиперплазии коры надпочечников у мальчиков, опухолях коры надпочечников, экстрагонадных опухолях у мужчин, при заболеваниях трофобласта у беременных, арренобластомах.

Снижение концентрации тестостерона в крови отмечают при синдроме Дауна, замедленном половом созревании. Основные заболевания и состояния у мужчин и женщин, при которых может изменяться концентрация тестостерона в крови, представлены в табл. 9-29.

Таблица 9-28. Референтные величины концентрации тестостерона в сыворотке крови

Возраст	Пол	Тестостерон	
		нг/дл	нмоль/л
Новорождённые	Мужской	75–400	2,6–13,9
	Женский	20–64	0,69–2,22
Препубертатный возраст:			
1–5 мес	Мужской	1–177	0,03–6,14
	Женский	1–5	0,03–0,17
6–11 мес	Мужской	2–7	0,07–0,24
	Женский	2–5	0,07–0,17
1–5 лет	Мужской	2–25	0,07–0,87
	Женский	2–10	0,07–0,35
6–9 лет	Мужской	3–30	0,10–1,04
	Женский	2–20	0,07–0,69
Пубертатный возраст:			
1 возрастная группа	Мужской	2–23	0,07–0,80
	Женский	2–10	0,07–0,35
2 возрастная группа	Мужской	5–70	0,17–2,43
	Женский	5–30	0,17–1,04
3 возрастная группа	Мужской	15–280	0,52–9,72
	Женский	10–30	0,35–1,04
4 возрастная группа	Мужской	105–545	3,64–18,91
	Женский	15–40	0,52–1,39
5 возрастная группа	Мужской	265–800	9,19–27,76
	Женский	10–40	0,35–1,39
Взрослые	Мужской	280–1100	8,72–38,17
	Женский	15–70	0,52–2,43
Беременные	В 3–4 раза выше обычной концентрации		
Постменопауза		8–35	0,28–1,22

Таблица 9-29. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация тестостерона в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Мужчины с кариотипом ХУУ	Уремия
Синдром Штейна–Левенталя	Миотоническая дистрофия
Синдром феминизирующих яичек	Печёночная недостаточность
Преждевременное половое созревание мальчиков	Синдром Кляйнфельтера
Вирилизирующая лютеома	Крипторхизм
Опухоли коры надпочечников	Первичный и вторичный гипогонадизм
Экстрагонадные опухоли у мужчин, арренобластома	Синдром Каллмана

Окончание табл. 9-29

Применение барбитуратов, кломифена, эстрогенов, гонадотропина, пероральных контрацептивов Идиопатический гирсутизм	Применение андрогенов, дексаметазона, диэтилстильбэстрола, дигоксина, этанола, галотана, спиронолактона, фенотиазинов

Свободный тестостерон в сыворотке крови

Приблизительно 2% циркулирующего в крови тестостерона находится в свободном состоянии. Только свободный тестостерон способен проникать в клетку, связываться с внутриклеточными рецепторами, проникать в ядро и изменять генную транскрипцию (то есть в конечном итоге реализовывать свои биологические эффекты). Референтные величины концентрации тестостерона в сыворотке крови приведены в табл. 9-30.

Таблица 9-30. Референтные величины концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови

Возраст	Пол	Свободный тестостерон	
		пг/мл	Пмоль/л
Новорождённые	Мужской	1,5–31	5,2–107,5
	Женский	0,5–2,5	1,7–8,7
1–3 мес	Мужской	3,3–8	11,5–62,7
	Женский	0,1–1,3	0,3–4,5
3–5 мес	Мужской	0,7–14	2,4–48,6
	Женский	0,3–1,1	1,0–3,8
5–7 мес	Мужской	0,4–4,8	1,4–16,6
	Женский	0,2–0,6	0,7–2,1
Дети:			
6–9 лет	Мужской	0,1–3,2	0,3–11,1
	Женский	0,1–0,9	0,3–3,1
10–11 лет	Мужской	0,6–5,7	2,1–9,8
	Женский	1,0–5,2	3,5–18
12–14 лет	Мужской	1,4–156	4,9–541
	Женский	1,0–5,2	3,5–18
15–17 лет	Мужской	80–159	278–552
	Женский	1–5,2	3,5–18
Взрослые	Мужской	50–210	174–729
	Женский	1,0–8,5	3,5–29,5

Свободный тестостерон независим от концентрации ССГ. Поэтому определение свободного тестостерона показано в тех ситуациях, когда содержание ССГ может повышаться (гипертиреоз, гиперэстрогения, беременность, приём пероральных контрацептивов или противосудорожных препаратов) или снижаться (гипотиреоз, ожирение).

Дигидротестостерон в сыворотке крови

В большинстве андрогенчувствительных тканей тестостерон превращается под действием 5α -редуктазы в ДГТ, более активную форму андрогена. Тестостерон и ДГТ в клетке связываются с одним и тем же рецептором, но аффинность тестостерона к рецептору существенно ниже, чем у ДГТ. Только ДГТ оказывает влияние на предстательную железу, кости черепа и рост волос. ДГТ метаболизируется в 3α -андростендиол-глюкуронид. Референтные величины концентрации ДГТ в сыворотке крови приведены в табл. 9-31.

Таблица 9-31. Референтные величины концентрации ДГТ в сыворотке крови

Возраст	Пол	ДГТ	
		нг/дл	нмоль/л
Новорождённые	Мужской	5–60	0,17–2,06
	Женский	<2–15	<0,07–0,52
Препубертатный возраст (1–10 лет)		<3	<0,1
Половое созревание (стадии Таннера)			
1	Мужской	<3	<0,1
	Женский	<3	<0,1
2	Мужской	3–17	0,1–0,58
	Женский	5–12	0,17–0,41
3	Мужской	8–33	0,27–1,14
	Женский	7–19	0,24–0,65
4	Мужской	22–52	0,76–1,79
	Женский	4–13	0,14–0,45
5	Мужской	24–65	0,83–2,24
	Женский	3–18	0,10–0,62
Взрослые	Мужской	30–85	1,03–2,92
	Женский	4–22	0,14–0,76

Андрогены играют центральную роль в развитии предстательной железы и вспомогательную в формировании её доброкачественной гиперплазии (у лиц, кастрированных до полного развития предстательной железы при половом созревании, доброкачественная гиперплазия никогда не развивается). Установлено, что когда тестостерон попадает в клетки предстательной железы, он подвергается метаболическим превращениям. Более 95% тестостерона в предстательной железе метаболизируется ферментом 5α -редуктазой в ДГТ, который, взаимодействуя с андрогенными рецепторами, стимулирует синтез специфических белков (факторов роста). Эти факторы роста вызывают пролиферацию клеток предстательной железы и

одновременно замедляют гибель более старых клеток. В норме уровень тестостерона и образование ДГТ поддерживают постоянный баланс между гибелью старых и образованием новых клеток. Если образуется избыток ДГТ, то это приводит к увеличению уровня факторов роста и неуправляемому росту предстательной железы — доброкачественной гиперплазии. О важной роли мужских половых гормонов в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы свидетельствуют данные, указывающие на то, что употребление значительного количества алкоголя приводит к снижению концентрации тестостерона в крови, повышению его клиренса и сочетается с уменьшением частоты простатэктомий по поводу данного заболевания. В настоящее время доказана важная роль ДГТ в развитии и прогрессировании доброкачественной гиперплазии предстательной железы, поэтому направленное снижение его концентрации в крови имеет терапевтическую значимость.

Концентрация ДГТ в сыворотке крови тесно связана с концентрацией тестостерона. Отношение ДГТ/тестостерон снижено в период беременности.

Концентрация ДГТ в крови снижена при недостаточности 5 α -редуктазы и гипогонадизме. Повышение концентрации ДГТ характерно для гирсутизма (этот показатель не используют для оценки течения гирсутизма, так как концентрации ДГТ в сыворотке крови не отражают его внутриклеточного содержания).

Стероидсвязывающий глобулин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации ССГ в сыворотке крови: мужчины — 14,9–103 нмоль/л (1–12 мг/л); женщины — 18,6–117 нмоль/л (3–15 мг/л), при беременности — 30–120 мг/л.

ССГ — белок, связывающий и транспортирующий тестостерон и эстрадиол. Связанные с белком гормоны биологически не активны. Помимо своей транспортной функции, ССГ защищает тестостерон и эстрадиол от метаболической инактивации по пути от секретирующей их железы к органу-мишени, и образует своего рода депо гормонов в организме. ССГ — кислый гликопротеид с молекулярной массой 45 000. Нарушение синтеза ССГ приводит к нарушению доставки гормонов к органам-мишеням и выполнению их физиологических функций. Концентрацию ССГ в сыворотке крови повышают эстрогены, пероральные контрацептивы, снижают — андрогены, Т₄, СТГ.

Гормоны и белки плаценты

β-ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ

Референтные величины β-ХГ в сыворотке крови у взрослых — до 5 МЕд/л; в моче при беременности на сроке 6 нед — 13 000 МЕд/сут, 8 нед — 30 000 МЕд/сут, 12–14 нед — 105 000 МЕд/сут, 16 нед — 46 000 МЕд/сут, более 16 нед — 5000–20 000 МЕд/сут.

β-ХГ — гликопротеид, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности. Поддерживает активность и существование жёлтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение в сыворотке или моче служит методом ранней диагностики беременности и патологии её развития. В онкологии используют для контроля

лечения трофобластических и герминогенных опухолей (см. «Исследование онкомаркёров» в главе 7).

Концентрация β -ХГ в крови и его выделение с мочой повышаются уже на 8-й день после оплодотворения. В повседневной практике рекомендуется оценивать динамику изменения концентрации β -ХГ. На начальных этапах физиологической беременности концентрация β -ХГ в плазме крови возрастает в 2 раза каждые 1,98 дня; повышение уровня ХГ менее чем на 66% за 48 ч в 85% наблюдений свидетельствует в пользу эктопической беременности или самопроизвольного выкидыша. Повышенная концентрация β -ХГ в крови при отсутствии ультразвуковых признаков беременности (как в матке, так и вне её) служат показанием к диагностической лапароскопии. Вместе с тем следует иметь в виду, что при прервавшейся трубной беременности концентрация β -ХГ в крови быстро приходит к норме. Более чем у 95% женщин с эктопической беременностью результат определения β -ХГ положительный. Только у очень небольшой части женщин с внематочной беременностью при скрининговом обследовании результат теста отрицателен, хотя при количественном анализе у них всё-таки выявляют повышение концентрации β -ХГ.

Трудности в постановке диагноза возникают в тех случаях, когда данные объективного обследования не позволяют установить наличие беременности, а при ультразвуковом исследовании невозможно точно определить локализацию беременности. В таких случаях необходимо определить количественную концентрацию β -ХГ в сыворотке крови. Если уровень β -ХГ достигает 5000–6000 МЕд/мл, то при ультразвуковом исследовании малого таза необходимо искать внутриматочную беременность. В большинстве случаев у женщин с внематочной беременностью концентрация β -ХГ в сыворотке крови не превышает 3000 МЕд/мл. Высокое содержание β -ХГ в крови или моче с большой вероятностью указывает на маточную беременность.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация β -ХГ в сыворотке крови, представлены в табл. 9-32.

Таблица 9-32. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация β -ХГ в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность Мониторинг герминогенных опухолей (хорионэпителиома) Пузырный занос Пороки развития нервного канала плода, синдром Дауна у плода Трофобластическая опухоль Тератома яичка Многоплодная беременность Менопауза Эндокринные нарушения Семинома	Снижение концентрации относительно фазы беременности свидетельствует о: внематочной беременности; повреждении плаценты во время беременности; угрожающем выкидыше

НЕСВЯЗАННЫЙ (СВОБОДНЫЙ) ЭСТРИОЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Эстриол — основной эстроген, синтезируемый плацентой в период беременности. Несвязанный эстриол проходит через плаценту и попадает в кровяное русло беременной, где он быстро превращается в глюкуро-нидные и сульфатные производные, что облегчает процесс его экскреции. Время полужизни эстриола в крови беременной составляет всего 20–30 мин. В связи с этим его определение — удобный и быстрый способ оценки текущего состояния плода. Концентрация эстриола в крови постоянно растёт на протяжении беременности и особенно быстро в её последнюю треть (28–40 нед). Содержание свободного эстриола в сыворотке крови на различных сроках беременности в норме представлено в табл. 9-33.

Таблица 9-33. Концентрация свободного эстриола в сыворотке крови беременных

Срок беременности, нед	Эстриол, нг/мл
28–30	3,2–12
30–32	3,6–14
32–34	4,6–17
34–36	5,1–22
36–38	7,2–29
38–40	7,8–37

Внезапное снижение продукции эстриола приводит к быстрому падению концентрации его несвязанной фракции в сыворотке крови. Определение несвязанного эстриола имеет ряд преимуществ перед определением его общей фракции в сыворотке или моче, поскольку она не зависит от наличия заболеваний почек или печени и от применения различных антибиотиков. Концентрация несвязанного эстриола более точно отражает вероятный исход беременности у больных сахарным диабетом.

Концентрацию эстриола в жидкостях организма обычно измеряют с целью определения состояния плода, в частности у беременных с высокой степенью риска преждевременных родов или гибели плода. В связи с тем, что диапазоны нормальной концентрации несвязанного эстриола в сыворотке крови очень широки, однократного исследования недостаточно. Необходимо постоянно следить за данным показателем, чтобы установить тенденцию его изменений в каждом конкретном случае. Постоянно пониженная концентрация или её внезапное и продолжительное снижение в течение последней трети беременности обычно свидетельствует о патологии плода (в том числе о его внутриутробной гибели).

Основные состояния, при которых изменяется концентрация свободного эстриола в сыворотке крови, приведены в табл. 9-34.

Таблица 9-34. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация свободного эстриола в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Резкое увеличение при вероятно-сти преждевременных родов	При патологии беременности (выражен-ные пороки развития ЦНС у плода,

	врождённые пороки сердца, синдром Дауна, задержка роста плода, резус-конфликт, анемия плода, пиелонефрит, недостаточность питания, гемоглобинопатии, гипоплазия надпочечников плода, внутриутробная смерть плода). Применение пенициллина

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН А В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Ассоциированный с беременностью протеин А (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) был обнаружен в сыворотке крови беременных в 1974 г. [Lin T.M. et al., 1974]. Белок имеет молекулярную массу 820 000, тетрамерное строение, развитый углеводный компонент и выраженное сродство к гепарину. Молекула PAPP-A имеет строение, идентичное α_2 -макроглобулину, который является ингибитором практически всех известных протеиназ.

При беременности, а также при некоторых злокачественных и воспалительных заболеваниях, наблюдается увеличение биосинтеза PAPP-A, что проявляется повышением его концентрации в сыворотке крови. В течение беременности содержание PAPP-A в крови возрастает в тысячи раз и перед родами может превышать 200 мкг/мл. Концентрация PAPP-A в сыворотке крови у первородящих и у женщин, имеющих в анамнезе три беременности и более, снижена. Довольно часто при высокой концентрации PAPP-A масса плаценты также увеличена. Многоплодная беременность, как правило, сопровождается высоким содержанием PAPP-A в сыворотке крови. После родов наблюдается быстрое снижение уровня PAPP-A в течение первых 2–3 дней, а затем его концентрация уменьшается в среднем в 2 раза каждые 3–4 дня.

При угрожающем выкидыше, сопровождающемся кровотечением (8–14-я недели беременности), и развитии внутриматочных гематом, объём которых не превышает 15 мл, концентрация PAPP-A в крови существенно не изменяется. У женщин с кровотечениями на 7–20-й неделе беременности низкую концентрацию PAPP-A в крови выявляют чаще, чем при нормально протекающей беременности. Кроме того, приблизительно у 10% женщин, у которых беременность заканчивалась выкидышем, концентрации PAPP-A в сыворотке крови были повышенными.

Практически у всех женщин с низкой плацентацией отмечается менее выраженное увеличение концентраций PAPP-A в крови в течение всей беременности.

У женщин с нормально расположенной плацентой преждевременные роды и гипотрофия плода наиболее часто наблюдаются в тех случаях, когда на 7–13-й неделе беременности имеет место низкий уровень PAPP-A в сыворотке крови.

В конце беременности концентрация PAPP-A в сыворотке крови, а также его суммарное содержание в плаценте у женщин, страдающих сахарным диабетом, значительно ниже, чем при нормально протекающей беремен-

ности. Снижение данных показателей перед родами зафиксировано также у беременных с артериальной гипертензией в анамнезе.

Повышение концентрации РАРР-А в сыворотке крови на срок беременности 34 нед выявляют у женщин с тяжёлыми формами позднего гестоза, что часто предшествует клиническим проявлениям преэклампсии, а также возможно при повышенном диастолическом давлении. Нередко высокое содержание РАРР-А в крови на сроке 34 нед выявляют у тех беременных, у которых в дальнейшем роды бывают преждевременными либо послеродовой период осложняется кровотечениями.

Изменение концентрации РАРР-А в сыворотке крови при патологических вариантах течения беременности представлено в табл. 9-35.

Таблица 9-35. Изменение концентрации РАРР-А в сыворотке крови при патологических вариантах течения беременности

Вид патологии	РАРР-А
Выкидыш	↓ (I-II)
Гипотрофия плода	↓ (I)
Трисомия плода	↓ (I)
Сахарный диабет	↓ (III)
Хроническая гипертензия	↓ (III)
Преэклампсия	↑ (III)
Преждевременные роды	↓ (I); (III)
Послеродовые кровотечения	↑ (III)
Первично низкая плацентация:	
отсутствие осложнений	↑ (I-III)
аномалии плода	↓ (I); ↑ (II, III)
гипотрофия плода	↓ (I); ↑ (II-III);
поздний выкидыш	↑ (I); ↓ (II);
преждевременные роды	↑ (III)

Примечание: ↑ — повышение, ↓ — снижение. В скобках указан триместр беременности.

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Референтные величины концентрации плацентарного лактогена: у мужчин и небеременных женщин в сыворотке крови отсутствует; при беременности 5–38 нед — 0,5–11 мкг/мл (23–509 нмоль/л).

Плацентарный лактоген или плацентарный соматомаммоторопин — гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 19 000. Синтезируется синцитиотрофобластом с ранних сроков беременности, при этом содержание его в крови при физиологически протекающей беременности увеличивается. Максимум концентрации плацентарного лактогена регистрируют на 36–37-й недели беременности, затем она стабилизируется, а перед родами снижается. Концентрация плацентарного лактогена весьма вариабельна, индивидуальна и находится в прямой зависимости от массы плода и количества плацент (при многоплодии). Плацентарный лактоген поступает в организм беременной, где быстро метаболизируется (период полураспада — от 11 до 30 мин). Короткий период полураспада, отсутствие

суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза позволяют использовать его как прямой показатель функционирования плаценты. Плацентарный лактоген практически не проникает к плоду, в околоплодных водах его уровень в 8–10 раз ниже, чем в крови беременной. По своим свойствам он аналогичен гормону роста, но при беременности его продукция превышает в 100 раз секрецию СТГ. Плацентарный лактоген стимулирует мобилизацию жирных кислот, обладает лактотропным и лютеотропным действием, ингибирует клеточный иммунитет, активно влияет на обмен веществ (способствует потреблению глюкозы в организме плода, снижает синтез белка у беременной, что существенным образом увеличивает запас аминокислот, которые использует плод для своего формирования). Плацентарный лактоген является также антагонистом инсулина, играет важную роль в созревании и развитии молочных желёз во время беременности и в их подготовке к лактации. Кроме того, подобно пролактину, он поддерживает работу жёлтого тела яичников во время беременности, способствует повышению секреции жёлтым телом прогестерона.

В I триместре беременности при развитии плацентарной недостаточности уровень плацентарного лактогена значительно снижается. Крайне низкие значения его концентрации в крови выявляют накануне гибели плода и за 1–3 дня до самопроизвольного выкидыша. В более поздние сроки беременности снижение концентрации плацентарного лактогена выявляют при плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода. При этом его содержание в крови колеблется в широких пределах, однако у большинства беременных существенно ниже нормы. При плацентарной недостаточности содержание плацентарного лактогена в сыворотке крови снижается на 50%, а при гипоксии плода — почти в 3 раза. Концентрация плацентарного лактогена снижается при гипертонической болезни, поздних гестозах. Показания для исследования плацентарного лактогена: диагностика плацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода.

Повышенные концентрации плацентарного лактогена в крови наблюдают при множественной беременности, сахарном диабете; резус-несовместимости. Плацентарный лактоген также вырабатывается трофобластной опухолью. Чем больше степень злокачественности, тем ниже отношение уровней плацентарного лактогена и ХГ.

Гормональная регуляция менструального цикла

Менструальный цикл отражает деятельность системы гипоталамус–гипофиз–яичники, которая проявляется структурными и функциональными изменениями репродуктивного тракта: матки, маточных труб, эндометрия, влагалища. Каждый цикл заканчивается менструальным кровотечением, первый день которого считается началом цикла.

Во время первой части менструального цикла (фолликулиновая фаза) ФСГ, секретируемый передней долей гипофиза, стимулирует продукцию эстрадиола гранулёзными клетками яичника. ФСГ и эстрадиол вызывают пролиферацию этих клеток, и секреция эстрадиола увеличивается. Эти гормоны стимулируют ЛГ-рецепторы. Эстрадиол действует на эндометрий матки, вызывая его утолщение и васкуляризацию, тем самым готовит его к имплантации яйцеклетки. По мере созревания фолликулов в них и в кро-

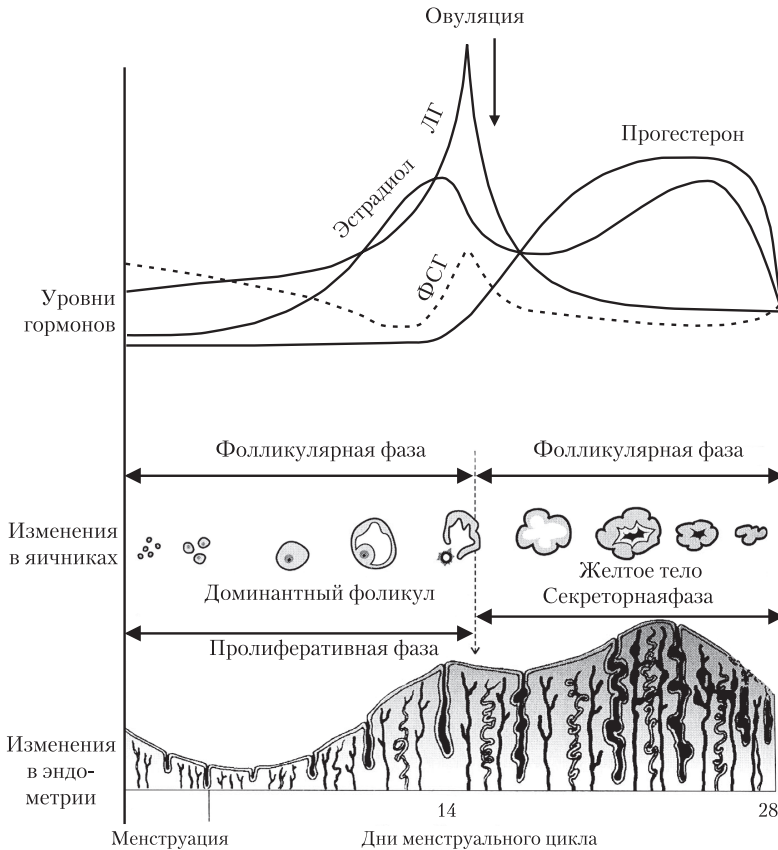


Рис. 9-9. Гормональная регуляция менструального цикла

ви увеличивается уровень ингибина, который оказывает селективно ингибирующее действие на секрецию ФСГ.

Пик концентрации эстрадиола в крови, приходящийся на середину менструального цикла (14-й день), запускает волну выброса ЛГ из гипофиза. ЛГ стимулирует овуляцию (выход зрелой яйцеклетки из фолликула). Оставшиеся клетки в постовуляторном фолликуле формируют желтое тело, которое начинает секретировать прогестерон и эстрадиол. Прогестерон оказывает тормозящее действие на секрецию ингибина.

Во время второй, лютеиновой, фазы прогестерон совместно с эстрадиолом вызывают ещё большее утолщение эндометрия. Происходит усиленная васкуляризация клеток эндометрия и их дифференцировка, клетки становятся секреторными.

Приблизительно через 1 нед с момента образования жёлтого тела оно начинает обратное развитие и секретирует меньше эстрадиола и прогестерона. К 28-му дню менструального цикла уровень яичниковых стероидов становится неадекватным для поддержания жизни утолщённого эндометрия и он подвергается разрушению, что и приводит к менструации. Кровотечение продолжается 3–5 дней. Низкие уровни эстрадиола и прогестерона в конце цикла снимают (по принципу обратной отрицательной связи) ингибирование секреции гипоталамусом ГРГ. Уровень ГРГ в гипоталамусе повышается, что стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ гипофизом, и менструальный цикл начинается вновь. Гормональная регуляция менструального цикла приведена на рис. 9-9.

Гормональная регуляция сперматогенеза

Основные функции мужских половых желёз (яичек, или семенников) — синтез и секреция мужских половых гормонов (андрогенов) и сперматогенез, то есть образование и развитие сперматозоидов. Андрогены необходимы не только для сперматогенеза и созревания спермы, они также контролируют рост и функции семенных везикул и простаты. При этом достаточный уровень тестостерона представляет собой необходимое условие нормальных либидо и половой потенции мужчины.

ГРГ секретируется эпизодически в течении дня клетками гипоталамуса. Он стимулирует переднюю долю гипофиза, которая в ответ секретирует ЛГ и ФСГ. ЛГ действует на клетки Лейдига в яичках, стимулируя в них продукцию и секрецию тестостерона. Тестостерон попадает в сертолиевы клетки яичек, где способствует сперматогенезу в сперматогониях. Сертолиевы клетки продуцируют также ингибин, белок, который подавляет секрецию ФСГ гипофизом. Тестостерон обладает подобным эффектом в отношении ЛГ.

У половозрелых мужчин ФСГ способствует началу сперматогенеза. Гормон присоединяется к рецепторам плазматической мембраны сертолиевых клеток, которые находятся на базальной мембране семявыносящих канальцев яичек. Сертолиевы клетки отвечают на стимуляцию ФСГ продукцией белков, которые ускоряют созревание сперматогоний в канальцах. Если процесс сперматогенеза запущен, то для его поддержания достаточно одного тестостерона.

Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена натрия и воды

Для нормального функционирования клетки необходимо, чтобы её объём и осмолярность внутриклеточной жидкости поддерживались в очень узких пределах. Эти параметры частично регулируются через факторы, которые определяют градиент концентрации, раствора электролитов (прежде всего натрия) на уровне плазматической мембраны клетки. Механизмы, определяющие градиент концентраций, включают в себя пассивную диффузию воды и некоторых электролитов через клеточную мембрану и активный транспорт ионов с помощью энергопотребляющих насосов, расположенных в мембране. Постоянство объёма клетки и осмолярности определяется

также в некоторой степени осмолярностью экстрацеллюлярной жидкости, которая, в свою очередь, регулируется действием АДГ, влияющего на дистальные каналы почек и определяющего экскрецию воды в мочу.

В норме преобладающий внеклеточный катион — натрий, который в значительной мере определяет осмотическое давление внеклеточной жидкости. Оно зависит от концентрации и изменяется при колебаниях скорее относительных (а не абсолютных) величин содержания воды и натрия.

Если бы поддержание осмоляльности экстрацеллюлярной жидкости зависело только от АДГ, то объём крови (объём плазмы) изменялся бы в широких пределах в течение дня, так как человек потребляет спорадически различное количество воды и солей. Из-за этих флюктуаций в приёме пищи и воды относительное постоянство объёма крови должно контролироваться целым комплексом регуляторных механизмов. В настоящее время установлено, что непосредственное участие в регуляции баланса воды и натрия в организме принимают следующие системы.

- АДГ (аргинин–вазопрессин).
- Ренин–ангиотензин–альдостероновая система.
- Система натрийуретических пептидов.

Главная функция этих регуляторных гормональных систем заключается в поддержании постоянства объёма циркулирующей крови через их влияние на движение натрия и воды в почках. Эти же гормональные системы определяют количество натрия и воды в экстрацеллюлярной жидкости.

Заболевания, сопровождающиеся нарушением секреции гормонов, обеспечивающих гомеостаз натрия и воды

- Несахарный диабет (недостаточность АДГ).
- Первичный ночной энурез (недостаточность АДГ).
- Нефрогенный несахарный диабет (несахарный диабет, не чувствительный к АДГ).
- Синдром неадекватной продукции АДГ (гиперсекреция вазопрессина).
- Первичный гиперальдостеронизм.
- Вторичный гиперальдостеронизм.
- Гипоальдостеронизм.

Лабораторная диагностика нарушений функционирования гормональных систем регуляции обмена натрия и воды в организме сложна — в большинстве случаев необходимо проведение целого комплекса исследований, основные из них следующие.

- Суточный объём мочи и её удельный вес.
- Анализ мочи по Зимницкому.
- Осмоляльность плазмы крови и мочи.
- Концентрация натрия в плазме крови и моче.
- Концентрация калия в плазме крови и моче.
- Концентрация АДГ в плазме крови.
- Концентрация ренина в плазме крови.
- Концентрация ангиотензина I и II в плазме крови.
- Концентрация альдостерона в плазме крови.
- Концентрация натрийуретических пептидов в плазме крови.
- Содержание эндотелина в плазме.

Антидиуретический гормон в плазме крови

АДГ — пептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков. Он синтезируется как прогормон в гипоталамических нейронах, тела которых располагаются в супраоптических и паравентрикулярных ядрах. Ген для АДГ кодирует также нейрофизин II, белок-переносчик, транспортирующий АДГ по аксонам нейронов, которые оканчиваются в задней доле гипофиза, где происходит накопление АДГ. АДГ имеет суточный ритм секреции (её повышение наблюдают ночью). Секреция гормона уменьшается в положении лёжа, при переходе в вертикальное положение его концентрация повышается. Зависимость уровня АДГ в крови от осмолярности показана в табл. 9-36. Все перечисленные факторы необходимо учитывать при оценке результатов исследований.

Таблица 9-36. Референтные величины концентрации АДГ в плазме крови [Тиц У., 1997]

Осмолярность плазмы, мосм/л	АДГ, пг/мл
270–280	<1,5
280–285	<2,5
285–290	1–5
290–295	2–7
295–300	4–12

Выход АДГ из накопительных везикул регулируется в первую очередь осмолярностью плазмы. Средний уровень осмолярности плазмы в норме составляет 282 мосм/л с отклонениями в ту или иную сторону до 1,8%. Если осмолярность плазмы поднимается выше критического уровня (порога) 287 мосм/л, то выход АДГ резко ускоряется, что связано с активацией осморорецепторов, расположенных на клеточной мембране супраоптического и паравентрикулярных нейронов гипоталамуса и клетках каротидного синуса на сонных артериях. Данные рецепторы способны уловить изменения осмолярности в плазме крови порядка 3–5% выше средней величины, особенно при резких изменениях (более 2% в час). Быстрое увеличение осмолярности плазмы лишь на 2% приводит к усилению секреции АДГ в 4 раза, тогда как уменьшение осмолярности на 2% сопровождается полным прекращением секреции АДГ.

Гемодинамические факторы также оказывают выраженное регуляторное влияние на секрецию АДГ. Снижение среднего артериального давления и/или «эффективного» объёма плазмы менее чем на 10% могут быть обнаружены барорецепторами, расположенными в клетках левого предсердия и, в меньшей степени, в каротидном синусе. По мультисинаптическому афферентному пути импульсы от «растянутых» барорецепторов передают информацию нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, которые стимулируют выход АДГ.

Главный биологический эффект АДГ заключается в увеличении резорбции свободной воды из мочи, находящейся в просвете дистальной части почечных канальцев, в клетки канальцев. АДГ связывается со специфическими V_2 -рецепторами на наружной мембране этих клеток, вызывая активацию аденилатциклазы, которая образует цАМФ. цАМФ активирует

протеинкиназу А. Протеинкиназа А фосфорилирует белки, которые стимулируют экспрессию гена аквапорина-2, одного из белков, создающих каналы для воды. Аквапорин-2 мигрирует к внутренней поверхности мембраны тубулярных клеток, где встраивается в мембрану, формируя поры или каналы, через которые вода из просвета дистальных канальцев свободно диффундирует внутрь тубулярной клетки. Затем вода проходит из клетки через каналы в плазматической мембране в интерстициальное пространство, откуда поступает в сосудистое русло (рис. 9-10).

Несахарный диабет (недостаточность АДГ). Истинный несахарный диабет характеризуется полиурией и полидипсией в результате недостаточности АДГ. К стойкому несахарному диабету приводят деструкция надзрительного и околожелудочковых ядер или перерезка надзрительного пути выше срединного возвышения.

Причиной заболевания может служить поражение нейрогипофиза любого генеза. Чаще всего это опухоли — краниофарингомы и глиомы зрительного нерва. У больных гистиоцитозом несахарный диабет развивается в 25–50% случаев. Изредка причиной несахарного диабета служат энцефалит, саркоидоз, туберкулёз, актиномикоз, бруцеллёз, малярия, сифилис, грипп, ангина, все виды тифов, септические состояния, ревматизм, лейкоз. Несахарный диабет может развиваться после черепно-мозговой травмы, особенно если она сопровождается переломом основания черепа.

Несахарный диабет, развивающийся после хирургических вмешательств на гипофизе или гипоталамусе, может быть как транзитным, так и постоянным. Течение заболевания, возникающего после случайной травмы, непредсказуемо; спонтанные выздоровления могут отмечаться через несколько лет после травмы.

В последние годы показано, что несахарный диабет может иметь аутоиммунное происхождение (наличие АТ к АДГ-секретирующим клеткам). В редких случаях он может быть наследственным. Несахарный диабет может быть компонентом редко встречающегося синдрома Вольфрама, при котором он сочетается с сахарным диабетом, атрофией зрительных нервов и нейросенсорной тугоухостью.

Клинические признаки полиурии появляются, когда секреторная способность гипоталамических нейронов снижается на 85% [Дедов И.И., 1995]. Недостаточность АДГ бывает полной или частичной, что определяет степень полидипсии и полиурии.

Исследование концентрации АДГ в плазме крови не всегда необходимо для диагностики несахарного диабета. Целый ряд лабораторных показателей довольно точно указывают на наличие у пациента недостаточности секреции АДГ. Суточный объём мочи достигает 4–10 л и более, её плотность колеблется в пределах 1,001–1,005, осмолярность — в пределах 50–200 мосм/л. В периоды выраженной дегидратации плотность мочи повышается до 1,010, а осмолярность до 300 мосм/л. У детей начальным признаком заболевания может быть никтурия. В остальных отношениях функция почек не нарушена. Часто выявляют гиперосмолярность плазмы (выше 300 мосм/л), гипернатриемию (более 155 ммоль/л) и гипокалиемию. При проведении теста с ограничением воды у больных с выраженной недостаточностью АДГ отмечается повышение осмолярности плазмы крови, но осмолярность мочи обычно остаётся ниже осмолярности плазмы крови.

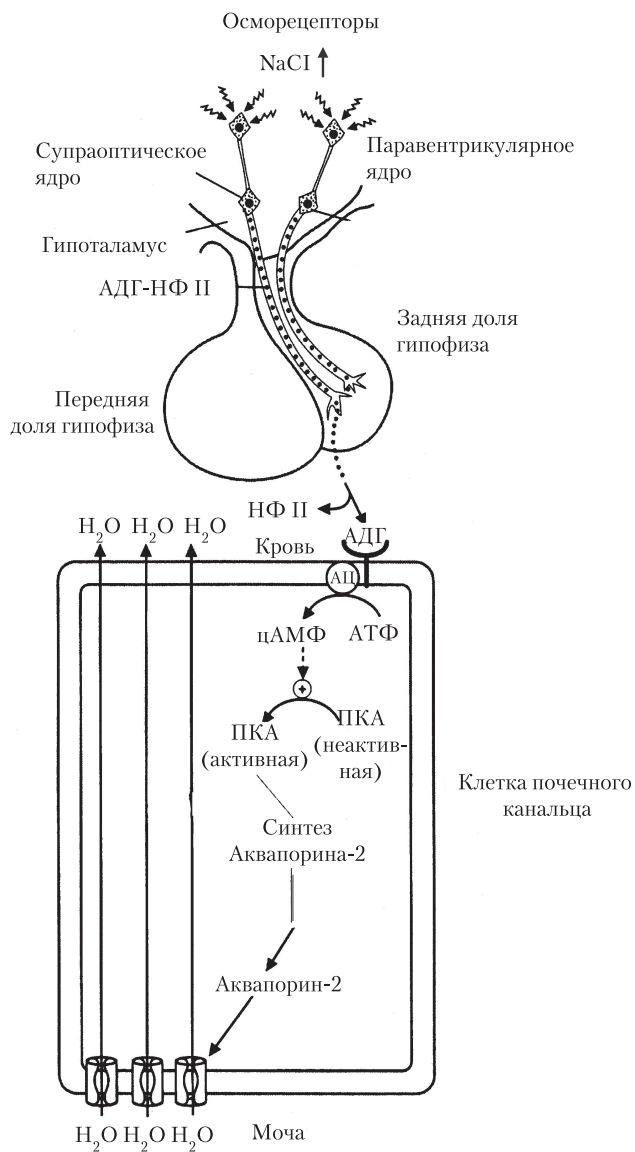


Рис. 9-10. Секретия и эффекты АДГ

При введении вазопрессина осмолярность мочи быстро повышается. При умеренно выраженной недостаточности АДГ и полиурии осмолярность мочи в ходе теста может быть несколько выше осмолярности плазмы, а реакция на вазопрессин ослаблена.

Постоянно низкие концентрации АДГ в плазме крови (менее 0,5 пг/л) свидетельствуют о выраженном нейрогенном несахарном диабете, субнормальные уровни (0,5–1 пг/л) в сочетании с гиперосмолярностью плазмы — о частичном нейрогенном несахарном диабете. Определение концентрации АДГ в плазме крови — главный критерий, позволяющий дифференцировать частичный несахарный диабет от первичной полидипсии.

Первичный ночной энурез (недостаточность АДГ). Ночной энурез выявляют у каждого десятого ребёнка в возрасте 5–7 лет, а в возрасте 10 лет — у каждого двадцатого. Причиной энуреза могут стать многие факторы: стресс, урогенитальные инфекции, нефрологические нарушения и др. Довольно часто ночное недержание мочи оказывается лишь следствием другого заболевания, но в ряде случаев оно обусловлено первичным ночным энурезом. Этот диагноз ставят у детей старше 5 лет, которые, при отсутствии органических нарушений и нормальном мочеотделении в течение дня, мочатся в постель ночью чаще 3 раз в неделю. Физиологическая особенность организма таких пациентов — низкая концентрация в крови АДГ. Существует наследственная предрасположенность к развитию первичного ночного энуреза. Девочки болеют несколько реже, чем мальчики.

У больных с первичным ночным энурезом в ночное время образуется в 2–3 раза больше мочи, чем у здоровых детей. Важнейшую роль в этом процессе играет АДГ. Его уровень в организме постоянно колеблется. У здорового ребёнка ночью концентрация АДГ в крови выше, чем днём, а при первичном ночном энурезе этот уровень, и без того достаточно низкий, ночью снижается ещё больше, в результате чего образуется большое количество неконцентрированной мочи. Обычно уже к четырем часам утра, гораздо раньше, чем у здоровых детей, мочевого пузыря у больных оказывается заполненным до предела. Сон в это время очень глубокий, поэтому дети мочатся в постель.

Для больных с первичным ночным энурезом характерна никтурия, низкий удельный вес мочи в ночных порциях при проведении пробы по Зимницкому. Осмолярность мочи в ночных порциях ниже, чем в дневных. Концентрация АДГ в плазме крови, при исследовании в дневные часы, довольно часто находится в пределах нормы, а если и выявляется её снижение, то оно незначительно. Сниженную концентрацию АДГ в плазме крови чаще выявляют в вечерние и ночные часы. Назначение больным первичным ночным энурезом синтетических аналогов АДГ приводит к излечению у 70–80% пациентов [Темерина Е.А., 1998].

Нефрогенный несахарный диабет (несахарный диабет, не чувствительный к АДГ). В основе заболевания лежит отсутствие чувствительности эпителия почечных канальцев к АДГ. При взаимодействии АДГ с рецепторами почечных канальцев не образуется цАМФ, поэтому не происходит активация протеинкиназы А и внутриклеточный эффект АДГ не реализуется. Болеют преимущественно лица мужского пола. Заболевание наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак. Изменения лабораторных показателей и функциональных тестов аналогичны тем, что выявляют при несахарном

диабете. Для нефрогенного несахарного диабета характерна нормальная или повышенная концентрация АДГ в плазме крови. При проведении теста с вазопрессином отсутствует повышение уровня цАМФ в моче после его введения.

При нефрогенном несахарном диабете применение препаратов АДГ неэффективно. Тиазидные диуретики в сочетании с длительным ограничением поваренной соли в диете могут дать хороший клинический результат. Необходимо проводить коррекцию гипокалиемии и гиперкальциемии под контролем концентрации калия и кальция в сыворотке крови.

Синдром неадекватной секреции вазопрессицина (синдром Пархона) — самый частый вариант нарушения секреции АДГ. Характеризуется олигурией, (постоянной или периодической), отсутствием жажды, наличием общих отеков, нарастанием массы тела и высокой концентрацией АДГ в плазме крови, неадекватной уровню осмолярности.

Данный синдром может развиваться при патологии ЦНС, в частности при менингите, энцефалите, опухолях и абсцессах мозга, субарахноидальных кровоизлияниях, черепно-мозговых травмах, а также может быть обусловлен пневмонией, туберкулёзом, ОПП, психозами, некоторыми ЛС (винкристином, карбамазепином и др.). В некоторых случаях неадекватная секреция АДГ возможна при гипотиреозе. Механизм нарушения секреции АДГ обусловлен непосредственным поражением гипоталамуса. Иногда причину неадекватной секреции АДГ установить не удаётся. В плазме крови выявляют снижение концентрации натрия (менее 120 ммоль/л); если она становится ниже 110 ммоль/л, развивается неврологическая симптоматика — ступор, возможны судороги. Осмолярность плазмы низкая (менее 270 мосм/л), возможно развитие гипоосмолярной комы. При исследовании суточной мочи отмечают повышенное выделение натрия из организма. Обнаруживают повышенное содержание АДГ в плазме крови по отношению к её осмолярности, уменьшенную концентрацию альдостерона, сниженный ответ при проведении теста угнетения секреции АДГ путём водной нагрузки.

Эктопическая секреция АДГ возможна при самых различных опухолях. Наиболее часто эктопическая секреция АДГ сопровождается бронхогенный рак лёгкого, злокачественные опухоли поджелудочной, вилочковой желёз, двенадцатиперстной кишки. Изменение лабораторных показателей аналогично таковым при синдроме неадекватной секреции вазопрессицина.

Комплексная оценка результатов лабораторных исследований у больных с различными формами полиурии представлена в табл. 9-37.

Таблица 9-37. Оценка лабораторных показателей у больных с полиурией

Показатель	Несахарный диабет		Психогенная полидипсия
	церебральный	нефрогенный	
Осмолярность, мосм/л:			
плазмы	Н, ↑ (285–320)	Н, ↑ (285–320)	↓ (270–290)
мочи	↓ (<200)	↓ (<200)	↓ (<200)
Плотность мочи	1,000–1,005	1,000–1,005	1,000–1,005
Концентрация АДГ в плазме крови	↓	Н, ↑	Н, ↑

Тест стимуляции АДГ путём ограничения приёма воды до введения вазопрессина			
Осмолярность, мосм/л: плазмы	Повышается	Повышается	Умеренно повышается или не меняется
мочи	Не меняется	Не меняется	То же
Плотность мочи	<1,010	<1,010	>1,010
Тест стимуляции АДГ путём ограничения приёма воды после введения вазопрессина			
Осмолярность, мосм/л: плазмы	Снижается	Не изменяется	Умеренно повышается
мочи	Повышается	То же	То же
Плотность мочи	>1,010	<1,010	>1,010
Натрий в плазме крови, ммоль/л	>155	>155	Норма
Концентрация цАМФ в моче	Повышается	Не изменяется	Повышается

Функциональное состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система определяет постоянство объёма и осмолярности экстрацеллюлярной жидкости. Такую же роль она играет в определении диаметра сосудов и уровня тканевой перфузии. Этот каскад [энзим (ренин) — пептидный гормон (ангиотензин II) — стероидный гормон (альдостерон)] выполняет свою важную функцию благодаря специфической способности обнаруживать и возвращать к норме даже малейшее увеличение или уменьшение объёма натрия и воды в организме (рис. 9-11).

Функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы можно кратко изложить на примере её реакции на сокращения объёма натрия и воды в организме (например, в случае кровотечения, приводящего к уменьшению объёма циркулирующей крови).

В результате кровотечения снижается кровяное давление в приводящих артериолах гломерулярных клубочков почек. Юктагломерулярные клетки, расположенные в стенке этих артериол, улавливают ослабление натяжения стенки артериол, в результате чего выделяется ренин в гломерулярную капиллярную кровь.

Выделившийся в кровь ренин воздействует на ангиотензиноген (пункт 1 на рис. 9-11) — белок плазмы, относящийся к группе α_2 -глобулинов. Ангиотензиноген синтезируется и секретируется печенью. Ренин отщепляет от него декапептид (ангиотензин I) в почках. Ангиотензин I (AI) является субстратом для АПФ, который отщепляет от него 2 аминокислоты (пункт 2 на рис. 9-11), образуя октапептид — ангиотензин II (АП). Ангиотензин II оказывает несколько эффектов, направленных на коррекцию сократившегося объёма экстрацеллюлярной жидкости. Одно из таких действий —

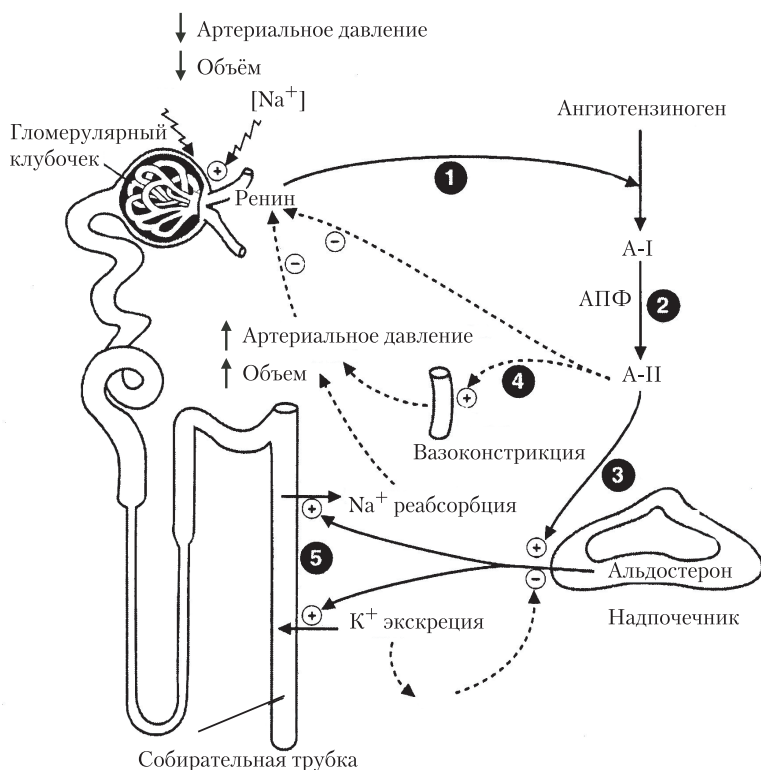


Рис. 9-11. Ренин–ангиотензин–альдостероновая система

увеличение синтеза и секреции альдостерона в надпочечниках (пункт 3 на рис. 9-11). Другой эффект — вазоконстрикция сосудов (пункт 4 на рис. 9-11). Ангиотензин II может превращаться в ангиотензин III — гептапептид, стимулирующий секрецию альдостерона надпочечниками, а также, подобно ангиотензину II, ингибирующий секрецию ренина.

Альдостерон вызывает реабсорбцию натрия и воды (пункт 5 на рис. 9-11) в дистальных канальцах почек (а также в дистальном отделе толстой кишки, потовых и слюнных железах). Это действие направлено на восстановление сократившегося объема экстрацеллюлярной жидкости. Альдостерон реализует свои эффекты через рецепторы, которые обнаружены не только в почках, но и в сердце и сосудах.

Ангиотензин II вызывает прямое увеличение тубулярной реабсорбции натрия и воды в почках, а также обладает прямой вазоконстрикторной активностью, тем самым сокращает объем сосудистого русла, приспособ-

ливая его под сократившийся объём плазмы крови. В результате давление крови и тканевая перфузия поддерживаются на нужном уровне. Ангиотензин II также активирует адренергическую (симпатическую) нервную систему, которая быстро выделяет норадреналин. Норадреналин также вызывает вазоконстрикцию и предотвращает гипоперфузию тканей. Наконец, ангиотензин II стимулирует чувство жажды.

Основная функция ренин–ангиотензин–альдостероновой системы — поддержание постоянства объёма циркулирующей крови. Вместе с тем этой системе отводится ведущая роль в патогенезе развития почечной артериальной гипертензии, поэтому у таких больных исследование показателей системы ренин–ангиотензин–альдостерон имеет важнейшее значение в установлении диагноза и проведении правильного лечения. Ренин, ангиотензин и альдостерон функционально тесно взаимосвязаны в организме человека, поэтому рекомендуется одновременно определять все три показателя.

РЕНИН В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Референтная концентрация ренина в плазме крови при её заборе крови в горизонтальном положении (лежа) — 0,2–1,6 нг/(мл·ч) ангиотензина I; при вертикальном положении (стоя) — 0,7–3,3 нг/(мл·ч) ангиотензина I.

Ренин представляет собой протеолитический фермент, секретируемый группой клеток, расположенных в непосредственной близости от почечных клубочков (и называемых поэтому юкстагломерулярным аппаратом). Секреция ренина в почках стимулируется снижением кровяного давления в приводящих к клубочкам артериях, понижением концентрации натрия в области плотного пятна и дистальных канальцев, а также в результате активации симпатической системы. Наиболее важный фактор, усиливающий образование ренина, — уменьшение почечного кровотока. Сниженный почечный кровоток часто обусловлен общим уменьшением артериального давления. Выделившийся в кровь ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате чего возникает биологически неактивный ангиотензин I, который под действием АПФ подвергается дальнейшему превращению в ангиотензин II. АПФ, с одной стороны, катализирует превращение ангиотензина I в один из наиболее мощных вазоконстрикторов — ангиотензин II, с другой стороны, гидролизует вазодилатор брадикинин до неактивного пептида. В связи с этим ЛС — ингибиторы АПФ эффективны для понижения артериального давления у больных с реноваскулярной артериальной гипертензией.

Для оценки результатов исследования ренина в плазме наиболее значимы лишь стимулированные показатели (например, после стимуляции фуросемидом). При определении уровня ренина, стимулированного фуросемидом, необходимо одновременно проводить определение натрия и креатинина в суточной моче и калия, натрия и креатинина в крови. Для диагностики артериальной гипертензии, связанной со стенозом почечных артерий или поражением паренхимы одной почки, исследуется активность ренина в крови, взятой непосредственно из обеих почечных вен. Если абсолютная активность ренина в крови из почечных вен повышена или активность ренина из вены поражённой почки более чем в 1,5 раза

превышает активность ренина на здоровой стороне, можно с уверенностью констатировать стеноз почечной артерии, нарушающий функцию почки.

Очень высокие значения активности ренина в крови наблюдают при рениномах. Активность ренина в крови постепенно снижается с возрастом.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться активность ренина в плазме крови, представлены в табл. 9-38.

Таблица 9-38. Заболевания и состояния, при которых может изменяться активность ренина в плазме крови

Снижение активности	Повышение активности
Чрезмерное потребление соли Поражение коры надпочечников: первичный гиперальдостеронизм; двухсторонняя гиперплазия надпочечников; рак надпочечников Гипертоническая болезнь с низким уровнем ренина ОПН Синдром Лидлла Применение диуретиков, ГК, простагландинов, эстрогенов	Вторичный гиперальдостеронизм Поражение паренхимы почек Заболевания печени (гепатит, цирроз) Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона) Правожелудочковая недостаточность Нефроз, нефропатии Сужение почечной артерии Активация симпатической нервной системы Рак почки с гиперренинемией Нейробластома Синдром Барттера (гиперплазия юкстагломерулярных клеток)

АНГИОТЕНЗИН I И II В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Референтная концентрация ангиотензина I в плазме крови — менее 25 пг/мл; ангиотензина II — 10–60 пг/мл.

Ренин, поступающий в кровь из юкстагломерулярного аппарата почек, отщепляет от ангиотензиногена декапептид ангиотензин I, от которого, в свою очередь, под влиянием АПФ отщепляются 2 аминокислоты и образуется ангиотензин II. Ангиотензин II обладает двумя основными функциями: стимулирует синтез и секрецию альдостерона в коре надпочечников и вызывает сокращение периферических кровеносных сосудов. Его прессорное действие в 30 раз выше, чем у норадреналина. В почках ангиотензин II, сужая сосуды, вызывает уменьшение кровотока и, как следствие, уменьшение гломерулярной фильтрации. Действие ангиотензина II кратковременно (несколько минут), так как он быстро разрушается в крови под влиянием пептидазы (ангиотенгиназы) на неактивные фрагменты.

Исследование концентрации ангиотензина I и II в плазме крови проводится с целью выявления участия системы ренин–ангиотензин–альдостерон в патогенезе артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, отёчного синдрома.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация ангиотензина в плазме крови, представлены в табл. 9-39.

Таблица 9-39. Заболевания и состояния, при которых может изменяться активность ангиотензина в плазме крови

Снижение активности	Повышение активности
Синдром Кона (первичный гиперальдостеронизм)	Повышение артериального давления (почечная гипертензия)
Дегидратация	Опухоли юкстагломерулярного аппарата почек, секретирующие ренин
После удаления почек	Рак почки с гиперренинемией

АЛЬДОСТЕРОН В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Референтная концентрация альдостерона в плазме крови у новорождённых — 1060–5480 пмоль/л (38–200 нг/дл); у детей до 6 мес — 500–4450 пмоль/л (18–160 нг/дл); у взрослых (при заборе крови в положении лёжа) — 100–400 пмоль/л (4–15 нг/дл).

Минералокортикоиды — альдостерон и дезоксикортикостерон — образуются в коре надпочечников. Альдостерон синтезируется из ХС в клетках клубочкового слоя коры надпочечников. Это самый сильнодействующий минералокортикоид, по своей активности он в 30 раз превосходит дезоксикортикостерон. За сутки в надпочечниках синтезируется 0,05–0,23 г альдостерона. Синтез и высвобождение альдостерона в кровь регулирует ангиотензин II. Альдостерон приводит к увеличению содержания натрия в почках, что сопровождается усиленным выделением K^+ и H^+ . Концентрация натрия в моче низка, если в кровотоке много альдостерона. Помимо клеток почечных канальцев, альдостерон оказывает действие на выведение натрия в кишечнике и распределение электролитов в организме.

Нормальная секреция альдостерона зависит от многих факторов, включая активность системы ренин–ангиотензин, содержание калия, АКТГ, магния и натрия в крови.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона) — довольно редкое заболевание, чаще всего обусловленное аденомой, синтезирующей альдостерон. Для этого заболевания характерна высокая степень задержки натрия в организме (гипернатриемия) и повышенное выделение K^+ с мочой, что приводит к гипокалиемии (при сочетании артериальной гипертензии и гипокалиемии вероятность наличия первичного гиперальдостеронизма составляет 50%). Концентрация альдостерона в плазме крови обычно повышена (у 72% больных), а активность ренина резко снижена (вплоть до нуля). При синдроме Кона развивается единственная форма артериальной гипертензии, при которой уровни ренина и альдостерона в крови находятся в обратных соотношениях (при выявлении такой закономерности диагноза первичного гиперальдостеронизма можно считать доказанным).

Вторичный гиперальдостеронизм — следствие нарушений в регуляции системы ренин–ангиотензин–альдостерон. В отличие от синдрома Кона в этом случае также повышаются активность ренина и концентрация ангиотензина в крови. Вторичный гиперальдостеронизм обычно сопровождает заболевания, характеризующиеся образованием отёков и задержкой Na^+ (цирроз печени с асцитом, нефротический синдром, сердечная недостаточность). Секреция альдостерона также повышается, когда из-за нарушения почечного кровотока усиливается секреция ренина, например при стено-

зе почечной артерии. Иногда ренин секретируют опухоль Вильямса или опухоли из юкстагломерулярных клеток (рениномы), которые также могут служить причиной вторичного гиперальдостеронизма (характерна очень высокая активность ренина в крови).

Синдром Барттера характеризуется гиперренинемией на фоне гиперплазии юкстагломерулярных клеток, гиперальдостеронемией, дефицитом калия, метаболическим алкалозом, резистентностью сосудов к ангиотензину. Синдром связан с наследственно обусловленным снижением чувствительности сосудов к прессорному эффекту ангиотензина II. Не исключается и первичный почечный дефект, вызывающий потерю калия почками. Клинически данное заболевание характеризуется адинамией, полиурией, полидипсией, головной болью.

К заболеваниям, в патогенезе которых важную роль играет вторичный гиперальдостеронизм, относится и синдром периодических отёков. Это распространённая болезнь, возникающая у женщин в возрасте 30–55 лет и редко наблюдаемая у мужчин. Патогенез синдрома периодических отёков обусловлен рядом нейрогенных, гемодинамических и гормональных нарушений. Клинически данный синдром характеризуется развитием отёков, уменьшением мочеотделения до 300–600 мл в сутки, жаждой, быстрым нарастанием массы тела, дисбалансом половых гормонов (низким уровнем прогестерона и гиперпролактинемией) и повышенным уровнем альдостерона в крови.

При псевдогиперальдостеронизме повышение концентрации альдостерона связано с дефектом рецепторов минералокортикоидов в тканях, что приводит к активации ренин–альдостероновой системы. Повышенная активность ренина в плазме крови свидетельствует о вторичности гиперальдостеронизма по отношению к гиперактивности ренин–ангиотензиновой системы. Помимо дистальных канальцев почек, дефект может проявляться в слюнных и потовых железах, а также в клетках слизистой оболочки толстой кишки. При псевдогиперальдостеронизме на фоне высокой концентрации альдостерона и активности ренина в плазме крови выявляют гипонатриемию (менее 110 ммоль/л) и гиперкалиемию.

Гипоальдостеронизм приводит к снижению концентрации натрия и хлоридов в плазме крови, гиперкалиемии и метаболическому ацидозу. Концентрация альдостерона в плазме крови резко снижена, а активность ренина значительно повышена. Для оценки потенциальных запасов альдостерона в коре надпочечников используют тест стимуляции альдостерона АКТГ. При выраженной недостаточности альдостерона, особенно врождённых дефектах его синтеза, тест отрицательный, то есть концентрация альдостерона в крови после введения АКТГ остаётся низкой.

При исследовании альдостерона в крови необходимо учитывать, что его выделение в кровь подчинено суточному ритму, подобно ритму выделения кортизола. Пик концентрации гормона отмечают в утренние часы, самую низкую концентрацию — приблизительно в полночь. Концентрация альдостерона увеличивается в лютеиновую фазу овуляторного цикла и во время беременности.

Синдром Лидлла — редкое семейное заболевание почек, которое необходимо дифференцировать с гиперальдостеронизмом, так как оно сопровождается артериальной гипертензией и гипокалиемическим метаболическим

алкалозом, однако у большинства больных активность ренина и концентрация альдостерона в крови снижены.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация альдостерона в плазме крови, представлены в табл. 9-40.

Таблица 9-40. Заболевания и состояния, при которых может изменяться активность альдостерона в плазме крови

Снижение активности	Повышение активности
При отсутствии артериальной гипертензии: Аддисонова болезнь; гипоальдостеронизм При наличии артериальной гипертензии: избыточная секреция дезоксикортикостерона; кортикостерона; синдром Тернера (в 25% случаев); сахарный диабет; острая алкогольная интоксикация Синдром Лидлла	Синдром Кона (первичный гиперальдостеронизм): альдостерома; гиперплазия надпочечников Вторичный гиперальдостеронизм: сердечная недостаточность цирроз печени с асцитом нефротический синдром синдром Барттера послеоперационный период у больных с гиповолемией, вызванной кровотечением злокачественная ренальная гипертензия гемангиоперитиома почки, продуцирующая ренин транссураты

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Важное значение в регуляции объема натрия и воды отводится натрийуретическим пептидам. Первым был открыт атриальный натрийуретический пептид (АНП), или атриальный натрийуретический пептид типа А. АНП — пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, синтезируется и хранится в виде прогормона (126 аминокислотных остатков) в кардиоцитах правого и левого предсердия (в гораздо меньшей степени в желудочках сердца), секретируется в виде неактивного димера, который превращается в активный мономер в плазме крови. Главные факторы, регулирующие секрецию АНП, — увеличенный объем циркулирующей крови и повышенное центральное венозное давление. Среди других регуляторных факторов необходимо отметить высокое артериальное давление, повышенную осмолярность плазмы, учащение сердечных сокращений и повышенную концентрацию катехоламинов в крови. ГК также увеличивают синтез АНП, влияя на ген АНП. Первичная мишень для АНП — почки, но он действует также на периферические артерии (рис. 9-12). В почках АНП повышает давление в клубочке, то есть увеличивает фильтрационное давление. АНП способен сам по себе усиливать фильтрацию, даже если внутриклубочковое давление не изменяется. Это приводит к увеличению экскреции натрия (натрийурез) вместе с большим количеством первичной мочи. Увеличение

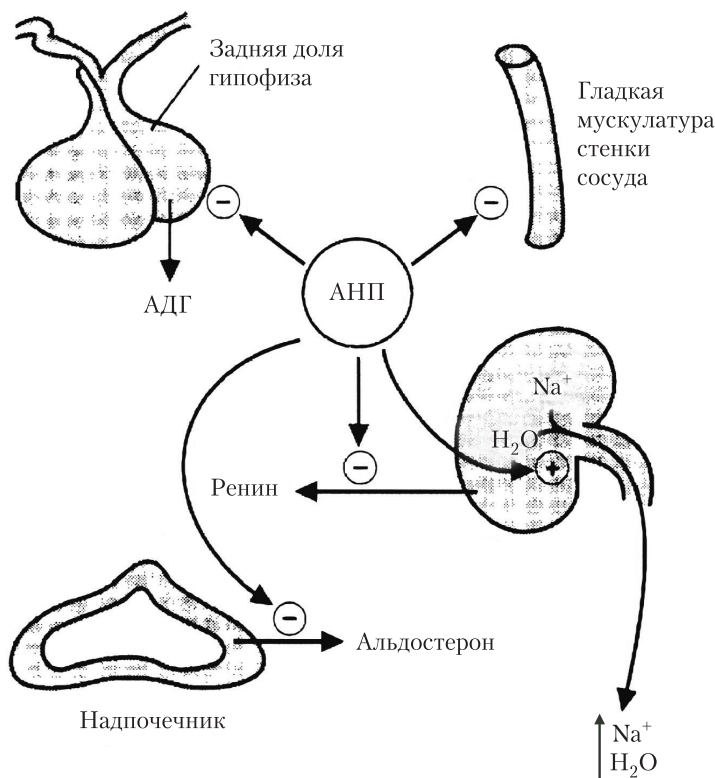


Рис. 9-12. Эффекты атриального натрийуретического пептида

экскреции натрия дополнительно обусловлено подавлением АНП секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует усиленной экскреции натрия и периферической вазодилатации. Дополнительно экскреция натрия усиливается путём прямого действия АНП на проксимальные каналцы нефрона и непрямого ингибирования синтеза и секреции альдостерона. Наконец, АНП ингибирует секрецию АДГ из задней доли гипофиза. Все эти механизмы в конечном счёте направлены на то, чтобы вернуть к норме увеличенное количество натрия и объём воды в организме и снизить артериальное давление. Факторы, активирующие АНП, противоположны тем, которые стимулируют образование ангиотензина II.

На плазматической мембране клеток-мишеней присутствует рецептор к АНП. Его связывающий участок находится в экстрацеллюлярном пространстве. Внутриклеточный участок АНП-рецептора сильно фосфорили-

рован в неактивной форме. Как только АНП присоединяется к экстрацеллюлярному участку рецептора, происходит активация гуанилатциклазы, которая катализирует образование цГМФ. В гломерулезных клетках надпочечников цГМФ ингибирует синтез альдостерона и его секрецию в кровь. В клетках-мишенях почек и сосудов активация цГМФ ведёт к фосфорилированию внутриклеточных белков, которые опосредуют биологические эффекты АНП в этих тканях.

В плазме крови АНП находится в виде нескольких форм прогормона. Существующие диагностические системы основаны на способности определять концентрацию С-концевого пептида про-АНП с 99–126 аминокислотными остатками (α -АНП) или двух форм с N-концевым пептидом — про-АНП с 31–67 аминокислотными остатками, и про-АНП с 78–98 аминокислотными остатками [Hunter M.E.F. et al., 1998]. Референтные величины концентраций в плазме крови составляют для α -АНП — $8,5 \pm 1,1$ пмоль/л (период полужизни 3 мин), N-про-АНП с 31–67 аминокислотными остатками — $143,0 \pm 16,0$ пмоль/л (период полужизни 1–2 ч), N-про-АНП с 78–98 аминокислотными остатками — 587 ± 83 пмоль/л [Hunter M.E.F. et al., 1998]. Считается, что про-АНП с N-концевым пептидом более устойчив в крови, поэтому его исследование предпочтительно для клинических целей. Высокая концентрация АНП может играть роль в уменьшении задержки натрия почками. АНП оказывает влияние на симпатическую и парасимпатическую системы, на почечные каналцы и сосудистую стенку.

В настоящее время описан целый ряд структурно подобных, но генетически различных гормонов семейства натрийуретических пептидов, которые участвуют в поддержании гомеостаза натрия и воды. Помимо атриального натрийуретического пептида типа А, клиническое значение имеет мозговой натрийуретический пептид типа В (впервые получен из мозга быка) и натрийуретический пептид типа С (состоит из 22 аминокислот). Мозговой натрийуретический пептид типа В синтезируется в миокарде правого желудочка в виде прогормона — промозгового натрийуретического пептида, а тип С в ткани мозга и сосудистом эндотелии. Каждый из этих пептидов является продуктом экспрессии отдельного гена. Регуляция секреции и механизм действия мозгового натрийуретического пептида типа В аналогичен АНП. АНП и натрийуретический пептид типа В оказывают широкий спектр действия многие ткани, а тип С, по-видимому, оказывает только локальный эффект.

В последние годы АНП и мозговой натрийуретический пептид типа В рассматривают как потенциальные маркёры оценки функционального состояния сократительной способности сердечной мышцы (маркёр выраженности сердечной недостаточности) и самые важные прогностические показатели исхода заболеваний сердца.

Концентрация АНП в плазме крови повышена у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, отёками, ОПН, ХПН, при циррозе печени с асцитом. У больных в подострой фазе ИМ концентрация натрийуретических пептидов в плазме крови служит лучшим маркёром для диагностики сердечной недостаточности и обладает прогностической значимостью в плане исхода заболевания и смерти. Повышенный уровень АНП в крови в большинстве случаев коррелирует с тяжестью сердечной недостаточнос-

ти. Была выявлена независимая от фракции выброса высокая чувствительность и специфичность натрийуретического пептида типа В в отношении диагностики сердечной недостаточности любой этиологии [Nakamura M. et al., 2001].

Наибольшую перспективу в отношении диагностики сердечной недостаточности имеет исследование в крови концентрации мозгового натрийуретического пептида типа В, а также N-концевого про-мозгового натрийуретического пептида. Это связано с тем, что В-тип натрийуретических пептидов секретируется желудочками сердца и непосредственно отражает нагрузку на миокард, в то время как АНП синтезируется в предсердиях, поэтому является «непрямым» маркером. При мерцательной аритмии содержание АНП со временем снижается, отражая уменьшение секреторной активности предсердий. Кроме того, АНП менее стабилен в плазме по сравнению с мозговым натрийуретическим пептидом типа В.

Содержание натрийуретического пептида типа В в плазме крови больных с сердечной недостаточностью коррелирует с толерантностью к нагрузкам и имеет большее значение в определении выживаемости больных. В связи с чем ряд авторов предлагают использовать определение концентрации натрийуретического пептида типа В в качестве «золотого стандарта» диастолической недостаточности миокарда. В рекомендациях по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (2001) концентрации натрийуретических пептидов в сыворотке крови рекомендуется использовать в качестве критерия диагностики заболевания.

Наличие сердечной недостаточности может быть исключено в 98% случаев при концентрации АНП ниже 18,1 пмоль/л (62,6 пг/мл) и мозгового натрийуретического пептида типа В — ниже 22,2 пмоль/л (76,8 пг/мл) [Cowie M. et al., 1997]. В качестве точки разделения в отношении диагностики сердечной недостаточности для N-концевого промозгового натрийуретического пептида используют значения выше 80 пмоль/л [Karl J. et al., 1999].

Динамика концентрации натрийуретических пептидов в крови — хороший показатель для оценки проводимой терапии (по уровню мозгового натрийуретического пептида типа В можно титровать дозу ингибиторов АПФ) и мониторинга течения болезни у пациентов с сердечной недостаточностью.

Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена кальция

Основная масса присутствующего в организме кальция находится в костях. Фракция внекостного кальция составляет всего 1% его общего содержания в организме, вместе с тем она очень важна из-за её воздействия на нервно-мышечную возбудимость и сердечную мышцу. Гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой ПТГ — кальцитонин — витамин D. Основная функция всех этих гормонов — регуляция обмена Ca^{2+} и фосфатов в организме и поддержание постоянства концентрации Ca^{2+} в крови.

Нарушения метаболизма кальция проявляются гиперкальциемией или гипокальциемией, отрицательным или положительным балансом кальция. Наиболее частая причина гиперкальциемии — гиперпаратиреоз, а гипокальциемии — гипопаратиреоз.

Паратиреоидный гормон в сыворотке крови

Референтная концентрация ПТГ в сыворотке крови у взрослых — 8–24 нг/л (РИА, N-концевой ПТГ); интактной молекулы ПТГ — 10–65 нг/л.

ПТГ — полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков, образуется и секретируется паращитовидными железами в виде высокомолекулярного прогормона. Прогормон после выхода из клеток подвергается протеолизу с образованием ПТГ. Продукцию, секрецию и гидролитическое расщепление ПТГ регулирует концентрация кальция в крови. Снижение её приводит к стимуляции синтеза и высвобождению гормона, а понижение вызывает обратный эффект. ПТГ повышает концентрацию кальция и фосфатов в крови. ПТГ действует на остеобласты, вызывая повышение деминерализации костной ткани. Активен не только сам гормон, но и его аминоконцевой пептид (1–34 аминокислоты). Он образуется при гидролизе ПТГ в гепатоцитах и почках в тем большем количестве, чем ниже концентрация кальция в крови. В остеокластах активизируются ферменты, разрушающие промежуточное вещество кости, а в клетках проксимальных канальцев почек ингибируется обратная реабсорбция фосфатов. В кишечнике усиливается всасывание кальция (рис. 9–13).

В патогенезе гиперпаратиреоза ведущую роль играют нарушения кальций-фосфорного обмена вследствие избыточной продукции ПТГ. Органы-мишени ПТГ — кости, почки и тонкая кишка. При действии ПТГ на костную ткань усиливается резорбция кости за счёт активации остеобластов. Образование новой кости отстаёт от её рассасывания, что ведёт к генерализованному остеопорозу, вымыванию кальция из костного депо и гиперкальциемии. Остеобласты активизируют синтез коллагена. Разрушение избыточного количества коллагена нейтральными протеазами приводит к появлению высоких концентраций пептидов, содержащих оксипролин в крови, и повышает их выведение с мочой. Влияние ПТГ на почки проявляется фосфатурией, обусловленной снижением реабсорбции фосфата в проксимальных канальцах. ПТГ стимулирует образование кальцитриола, который усиливает всасывание кальция в тонкой кишке. Важную роль в возникновении язвенного поражения желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки играет гиперкальциемия, которая совместно с ПТГ оказывает прямое стимулирующее действие на слизистую оболочку ЖКТ, а также вызывает кальцификацию сосудов.

Первичный гиперпаратиреоз может быть 3 типов: спорадический; семейный с множественной эндокринной неоплазией (МЭН) I или МЭН-II; семейный без МЭН (или семейный изолированный). Первичный спорадический гиперпаратиреоз обусловлен либо аденомой (бластомой) паращитовидных желёз (в 85% случаев), либо их первичной гиперплазией. Опухоли паращитовидных желёз почти всегда доброкачественны. Лишь в редких случаях первичный гиперпаратиреоз вызван карциномой паращитовидных желёз. С возрастом частота аденомы паращитовидных желёз увеличивается. Первичный гиперпаратиреоз характеризуется повышением концент-

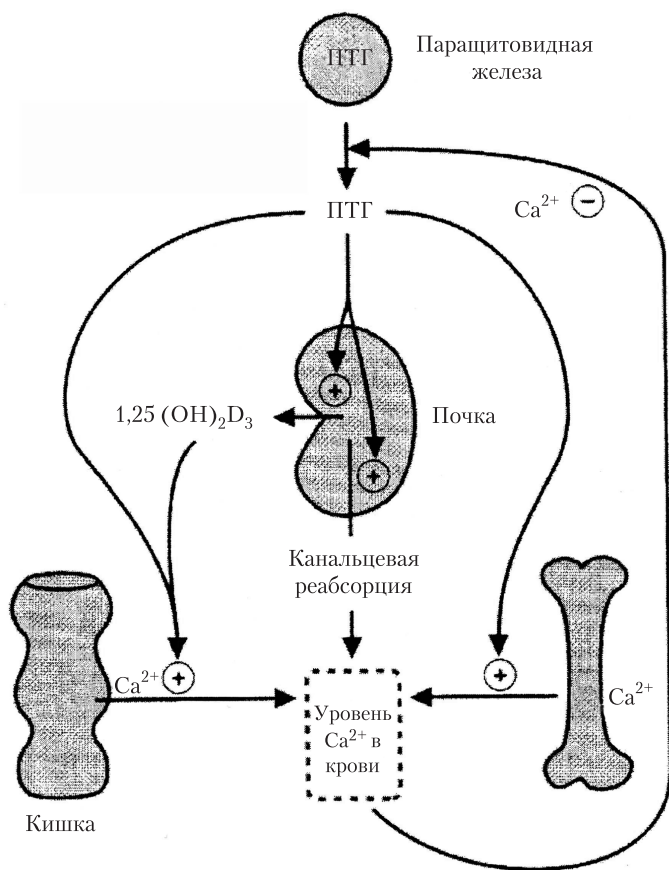


Рис. 9-13. Эффекты ПТГ

рации в крови ПТГ (в 2–20 раз), гиперкальциемией при нормальном или сниженном содержании фосфатов в крови. При поражении почек, обычно вследствие гиперкальциемии, наблюдают тенденцию к нормализации концентрации фосфатов и кальция в крови. На этой стадии заболевания диагностика может быть очень сложной. Содержание кальцитонина в крови повышено.

Семейный первичный гиперпаратиреоз без МЭН наблюдают редко, практически всегда он развивается до 10-летнего возраста.

Медикаментозное лечение первичного гиперпаратиреоза неэффективно за исключением случаев его возникновения у женщин после менопаузы (в последнем случае назначение препаратов эстрадиола позволяет снизить концентрацию кальция в крови и способствует сохранению костной массы).

Паратиреоэктомия — единственный эффективный метод лечения первичного гиперпаратиреоза. Показания к оперативному лечению:

- концентрация общего кальция в сыворотке, на 0,25–0,4 ммоль/л превышающая верхнюю границу нормы;
- снижение СКФ более чем на 30% по сравнению с нормой;
- суточная экскреция кальция более 10 ммоль;
- подтверждённая рентгенологически мочекаменная болезнь;
- снижение плотности костной ткани более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы;
- возраст моложе 50 лет;
- наличие клинических проявлений гиперкальциемии.

При более низких значениях концентрации кальция в крови необходимо наблюдать больного в течение 6–12 мес, периодически контролируя кальций, ПТГ и маркёры метаболизма костной ткани. В зависимости от динамики лабораторных показателей определяют дальнейшую тактику.

Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желёз, развивающуюся при длительной гиперфосфатемии и гипокальциемии, обусловленной ХПН, дефицитом витамина D и кальция, синдромом мальабсорбции и др. При вторичном гиперпаратиреозе происходит стимуляция образования ПТГ в ответ на снижение концентрации ионизированного кальция в крови. Эта секреция ПТГ является адекватной в том смысле, что она необходима для нормализации содержания ионизированного кальция. Если этот эффект достигнут, то стимуляция секреции ПТГ прекращается. В связи с этим, если функции механизма обратной связи регуляции ПТГ не нарушены, то любой фактор, способствующий снижению ионизированного кальция в крови, может вызывать вторичный гиперпаратиреоз. При вторичном гиперпаратиреозе концентрация кальция в крови либо низкая (если повышенное продуцирование ПТГ оказывается неадекватным для коррекции гипокальциемии), либо находится в пределах нормы, но никогда не бывает повышенной. Концентрация кальцитонина в крови снижена.

Третичный гиперпаратиреоз возникает в рамках вторичного, когда на фоне длительной вторичной гиперплазии паращитовидных желёз образуется аденома с автономным функционированием и нарушением механизма обратной связи между концентрацией кальция в крови и продукцией ПТГ. Это патологическое состояние идентично первичному гиперпаратиреозу, за исключением предшествовавшей гипокальциемии в анамнезе. Спонтанную смену низкой или нормальной концентрации кальция в крови на гиперкальциемию считают границей перехода вторичного гиперпаратиреоза в третичный. При третичном гиперпаратиреозе наблюдают выраженную остеомалицию и высокие концентрации в крови ПТГ (в 10–20 раз выше нормы), щелочной фосфатазы и остеокальцина.

Гиперпаратиреоз при эктопической секреции ПТГ (псевдогиперпаратиреоз) возникает в тех случаях, когда злокачественные опухоли неэндокринных тканей продуцируют чуждые им пептиды, одним из которых может быть

ПТГ. Многие злокачественные новообразования сопровождаются эктопической секрецией ПТГ. При эктопической секреции обнаруживается не сам ПТГ, а белок, подобный ПТГ. Этот белок состоит из нескольких пептидов, содержащих 139–173 остатков аминокислот. Восемь первых аминокислот у этих пептидов идентичны таковым у ПТГ. Повышенные значения ПТГ обнаруживаются при гепатоме, почечно-клеточном раке, бронхогенном раке, а также при эпидермоидном раке лёгкого. Наиболее часто эктопическая секреция ПТГ возникает при раке почки и бронхогенном раке. У большинства больных с метастазами в кости выявляют гиперкальциемию, повышенные концентрации ПТГ и активность щелочной фосфатазы в крови.

МЭН наблюдают редко, они характеризуются образованием аденом двух или более эндокринных желёз, которые секретируют неадекватные количества гормонов. Различают несколько групп МЭН. При МЭН-I в патологический процесс могут быть вовлечены (две или более) следующие эндокринные органы: парашитовидные железы (гиперплазия или аденома), клетки островков поджелудочной железы (гастроиномы, инсулиномы), передняя доля гипофиза, кора надпочечников, щитовидная железа. МЭН II включает медуллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому, аденому или карциному парашитовидных желёз. Первичный гиперпаратиреоз — наиболее частое проявление МЭН (20–30% случаев при МЭН IIa и несколько реже при МЭН-IIб). При МЭН-I его наблюдают более чем у 95% больных. При МЭН-I, как правило, выявляют преимущественно диффузную гиперплазию парашитовидных желёз, а при МЭН-IIa — аденомы.

Содержание ПТГ в крови может повышаться при гиповитаминозе D, у больных с энтерогенной тетанией и тетанией беременных. У большинства больных с метастазами в кости развиваются гиперкальциемия и повышенное содержание ПТГ в крови.

Гипопаратиреоз — недостаточность функции парашитовидных желёз, характеризующаяся сниженной продукцией ПТГ, что приводит к нарушению обмена кальция и фосфора. Недостаток ПТГ приводит к повышению концентрации фосфатов в крови (за счёт снижения почечного эффекта ПТГ), а также к гипокальциемии, обусловленной уменьшением всасывания кальция в кишечнике, его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах. Концентрация кальцитонина в крови снижена. Наиболее часто гипотиреоз обусловлен хирургическим повреждением либо непосредственно парашитовидных желёз, либо их кровоснабжения при частичной тиреоидэктомии (во время тотальной тиреоидэктомии и ларингэктомии обычно проводят удаление парашитовидных желёз).

Выявляемое при исследованиях снижение ПТГ в крови может сопровождаться повышением концентрации кальция. Причины гиперкальциемии при сниженной концентрации ПТГ в крови могут быть избыток витамина D, идиопатическая гиперкальциемия у детей, саркоидоз, очень тяжёлый тиреотоксикоз, некоторые случаи миеломы.

Псевдогипопаратиреоз — термин, объединяющий группу синдромов, характеризующихся резистентностью тканей к ПТГ. При всех этих синдромах на фоне повышенной концентрации ПТГ в крови наблюдают гипокальциемию и гиперфосфатемию.

- Псевдогипопаратиреоз Ia типа (синдром Олбрайта, наследственная остеодистрофия) — редкое наследственное заболевание, обусловленное

мутациями гена, кодирующего стимулирующую α -субъединицу регуляторного белка G_{sa} . Этот белок служит посредником между ПТГ-рецепторами на поверхности клеток-мишеней и аденилатциклазой, которая катализирует синтез цАМФ, опосредующей эффекты ПТГ в клетке. У больных псевдогипопаратиреозом Ia типа активность G_{sa} в 2 раза ниже, чем у здоровых людей, поэтому реакция клеток-мишеней на ПТГ ослаблена. Помимо резистентности к ПТГ у таких больных могут быть и другие нарушения: резистентность к ТТГ (гипотиреоз), ГРГ (амеорея), АДГ (нефрогенный несахарный диабет). Лабораторные признаки псевдогипопаратиреоза Ia типа: сниженная активность G_{sa} в эритроцитах; гипокальциемия и гиперфосфатемия на фоне повышенной концентрации ПТГ; после введения ПТГ концентрация цАМФ в моче не повышается или повышается незначительно, концентрация фосфатов в моче не изменяется или снижается.

- Псевдогипопаратиреоз Ib типа — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, в основе которого лежит дефект рецепторов к ПТГ на клетках-мишенях. Изменение лабораторных показателей аналогичны псевдогипопаратиреозу Ia типа, но активность G_{sa} в эритроцитах нормальная.
- Псевдогипопаратиреоз II типа — редкая форма резистентности к ПТГ, в основе которой лежат наследственные нарушения метаболизма витамина D. При проведении пробы с ПТГ отмечают усиление экскреции цАМФ с мочой, но концентрация фосфата в моче не повышается.

У некоторых больных псевдогипопаратиреозом резистентность к ПТГ ограничена почками, тогда как костная ткань реагирует на повышение уровня гормона нормально. Этот вариант заболевания иногда называют псевдогипогиперпаратиреозом. В основе заболевания лежит дефект синтеза кальцитриола [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в почках, что приводит к усиленной экскреции кальция с мочой. Изменение лабораторных показателей при основных причинах гипокальциемии представлено в табл. 9-41.

Таблица 9-41. Изменение лабораторных показателей при основных причинах гипокальциемии

Причина	Са	Р	ПТГ	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
Гипопаратиреоз	↓	↑	↓	↓
Псевдогипопаратиреоз	↓	↑	↑	↓ или норма
Болезни печени	↓	↓	↑	↓ или норма
Болезни почек	↓	↑	↑	↓ или норма

Кальцитриол в сыворотке крови

Референтная концентрация кальцитриола в сыворотке крови у взрослых — 16–65 пг/мл (42–169 пмоль/л).

Витамин D_3 (холекальциферол) образуется в коже из 7-дегидрохолестерола под влиянием солнечного света или поступает в организм с пищей. Синтезированный и поступивший витамин D_3 транспортируется кровью в печень, где в митохондриях превращается в 25-гидроксивитамин [$25(\text{OH})\text{D}_3$]. Этот промежуточный продукт превращается или в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, или

в $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Кальцитриол [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] образуется в митохондриях клеток почек под действием 1-гидроксилазы, это наиболее активная форма витамина D_3 . $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ фактически является гормоном, оказывает прямой антирахитический эффект, механизм его действия аналогичен таковому стероидных гормонов. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез кальцийсвязывающего протеина, который способен связывать кальций, поступающий с пищей (именно в этом и заключается основная функция витамина D). В результате этих процессов концентрация кальция в крови повышается. На образование и секрецию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках влияют содержание кальция и фосфора в пище. Избыток $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ингибирует синтез ПТГ. Повышение концентрации кальция в крови, вызванное избытком $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, также ингибирует высвобождение ПТГ. Пролактин и СТГ — важные регуляторы метаболизма витамина D во время беременности и роста.

Недостаток $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к гипокальциемии, остеомалации и связанным с этим нарушениям. Низкие значения концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови выявляют при рахите, остеопорозе после наступления менопаузы, остеомалации, гипопаратиреозе, у подростков с сахарным диабетом типа 1, метастазах в кости, ХПН.

Повышенные концентрации $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови выявляют при первичном гиперпаратиреозе, саркоидозе, туберкулёзе, кальцинозе, у нормально растущих детей, беременных и кормящих женщин.

Маркёры образования и резорбции костной ткани

Костная ткань образует динамическое «депо» кальция, фосфора, магния и других соединений, необходимых для поддержания гомеостаза в минеральном обмене. Кость состоит из трёх компонентов: клеток, органического матрикса и минеральных веществ. На долю клеток приходится всего 3% объёма костной ткани.

Костную ткань формируют остеобластами. Основная функция остеобластов — синтез остеоида (протеинового матрикса), который состоит на 90–95% из коллагена, небольших количеств мукополисахаридов и неколлагеновых белков (остеокальцин, остеопонтин), и впоследствии минерализуется кальцием и фосфатом из внеклеточной жидкости. Остеобласты располагаются на костной поверхности и тесно контактируют с остеоидом. Они содержат щелочную фосфатазу, несут рецепторы ПТГ и кальцитриола и способны к пролиферации. Остеобласты, окружённые минерализованным органическим матриксом, превращаются в остеоциты (зрелые, непролиферирующие клетки, которые располагаются в полостях между слоями новообразованной кости).

Резорбцию костной ткани осуществляют остеокласты. Выделяя протеолитические ферменты и кислую фосфатазу, остеокласты вызывают деградацию коллагена, разрушение гидроксиапатита и выведение минералов из матрикса. Вновь формирующаяся слабо минерализованная костная ткань (остеоид) резистентна к остеокластической резорбции.

Коллаген I типа — основной белок, составляющий 90% органического матрикса кости. Он синтезируется остеобластами в виде предшественника — проколлагена I типа, который представляет собой большую молеку-

лу, содержащую карбокси- и аминотерминальные пропептиды (N- и C-концевые пропептиды collagena I типа). Эти пропептиды отделяются от основной молекулы с помощью специфических пептидаз после выделения проколлагена из клетки.

На долю неколлагеновых белков приходится приблизительно 10% органического матрикса кости. Они придают костному матриксу уникальную структуру. От правильного соотношения матриксных белков, синтез которых осуществляется клетками остеобластной линии, во многом зависит отложение гидроксиапатита.

Минеральная часть кости состоит из гидроксиапатита $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ и аморфного фосфата кальция, которые нековалентно связаны с белками органического матрикса. Ориентация кристаллов гидроксиапатита определяется в первую очередь ориентацией коллагеновых волокон матрикса.

В основе жизнедеятельности костной системы лежат два взаимосвязанных и взаимозамещающих процесса: процесс образования (формации) новой кости и процесс разрушения — резорбции старой кости. В норме образование и резорбция костной ткани (ремоделирование кости) уравновешены.

Остеокласты непрерывно резорбируют старую костную ткань, а остеобласты образуют новую путём синтеза остеоида (протеинового матрикса), который впоследствии минерализуется кальцием и фосфатом из внеклеточной жидкости. Эти комплексы клеток, участвующих в локальном процессе резорбции и формирования кости, называются основными многоклеточными единицами ремоделирования.

Нарушения в местах ремоделирования кости возникают вследствие изменения баланса между процессом формирования и процессом резорбции в сторону преобладания последнего, что приводит к потерям костной массы. Интенсивность и выраженность костных потерь зависят от скорости «костного оборота». Преобладание процессов формирования костной ткани и её усиленная минерализация приводят к увеличению массы и плотности костей — остеосклерозу.

Для обозначения клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений потери костной ткани используют собирательное понятие — остеопению. Причины остеопении — остеопороз, остеопалаяция, первичный гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, мастоцитоз, почечная остеодистрофия.

Увеличение массы костной ткани и её плотности называют остеосклерозом. При остеосклерозе возникают очаги усиленного образования органического матрикса, который впоследствии минерализуется, в результате масса костной ткани и её плотность увеличиваются. Остеосклероз возникает обычно на поздних стадиях ХПН.

К маркерам метаболизма костной ткани (маркерам формирования костной ткани) относятся костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин, C-концевой пропептид collagena I типа.

Основные биохимические показатели, используемые в клинической практике в качестве критериев резорбции костной ткани, включают экскрецию кальция с мочой, N-концевой пропептид collagena I типа, пиридиновые связи collagena.

ОСТЕОКАЛЬЦИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Остеокальцин — витамин К-зависимый неколлагеновый белок костной ткани (витамин К необходим для синтеза активных центров белка, связывающих кальций) — локализуется преимущественно во внеклеточном матриксе кости и составляет 25% неколлагенового матрикса. Остеокальцин синтезируется зрелыми остеобластами и отражает метаболизм костной ткани. Высокая концентрация ПТГ в крови оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и приводит к снижению его содержания в костной ткани и крови. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует синтез остеокальцина в остеобластах и повышает его концентрацию в крови. Остеокальцин — чувствительный маркёр метаболизма костной ткани, изменения его концентрации в крови отражают метаболическую активность остеобластов костной ткани. Более 90% синтезируемого остеобластами остеокальцина у лиц молодого возраста и приблизительно 70% у людей зрелого возраста включается в костный матрикс, а остальная часть попадает в кровоток. В крови циркулируют как интактный остеокальцин (1–49 аминокислоты), так и его большой N-Mid-фрагмент (1–43 аминокислоты). Концентрация интактного остеокальцина в крови непостоянна, вследствие его разрушения протеазами, поэтому существующие тест-системы в основном выявляют N-Mid-фрагмент. Референтные величины концентрации остеокальцина в крови представлены в табл. 9-42.

Таблица 9-42. Референтные величины концентрации остеокальцина в сыворотке крови

Возраст	Остеокальцин, нг/мл
Дети	2,8–41
Женщины	
до менопаузы	0,4–8,2
после менопаузы	1,5–11
Мужчины	3,0–13

Рахит у детей раннего возраста сопровождается снижением содержания остеокальцина в крови, причём степень снижения зависит от выраженности рахитического процесса (наиболее выражена при рахите II степени). Содержание остеокальцина в крови у детей с рахитом находится в обратной зависимости от концентрации ПТГ и в прямой взаимосвязи от концентрации общего и ионизированного кальция и кальцитонина.

Концентрация остеокальцина в крови повышается при болезнях, характеризующихся увеличением костного обмена (болезни Педжета, первичном гиперпаратиреозе, почечной остеодистрофии, диффузном токсическом зобе).

При оценке результатов исследования остеокальцина следует помнить, что при желтухе, липидемии, приёме больших доз биотина возможна интерференция и как следствие завышенные значения его концентрации в крови.

У больных с гиперкортицизмом (болезнь и синдром Иценко–Кушинга) и пациентов, получающих преднизолон, содержание остеокальцина в крови значительно снижено, то есть существует тесная зависимость между выраженностью гиперкортицизма и угнетением костеобразования. Концентрация остеокальцина в крови также снижается у больных с гипопаратиреозом.

С-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ТЕЛОПЕПТИД В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

На долю коллагена I типа приходится более 90% органического матрикса кости. В результате постоянного ремоделирования костной ткани коллаген I типа разрушается, при этом его фрагменты поступают в кровь. Одним из таких фрагментов является перекрёстно-связанный С-терминальный телопептид (молекулярная масса менее 2000), который в дальнейшем не подвергается катаболизму и выделяется с мочой. Референтные величины концентрации С-терминального телопептида в сыворотке крови приведены в табл. 9-43.

Таблица 9-43. Референтные величины С-терминального телопептида в сыворотке крови

Возраст	С-терминальный телопептид, нг/мл
Мужчины	
30–50 лет	0,300–0,584
50–70 лет	0,304–0,704
старше 70 лет	0,394–0,854
Женщины	
пременопауза	0,299–0,573
постменопауза	0,556–1,008

При повышении метаболизма костной ткани или её резорбции коллаген I типа разрушается быстрее, и при этом соответственно повышается содержание фрагментов коллагена в крови.

Концентрация С-терминального телопептида в крови увеличивается во время менопаузы и нормализуется после назначения эстрогенов. При остеопорозе концентрация С-терминального телопептида хорошо коррелирует с активностю процесса (в том числе и при остеопорозе, обусловленном злокачественными опухолями).

Исследование С-терминального телопептида в крови показано не только для установления активности резорбтивных процессов в костной ткани, но и для мониторинга эффективности проводимого лечения. Лечение считают эффективным, если уровень С-терминального телопептида в крови снижается в течение 3–6 мес терапии.

Гиперпаратиреоз сопровождается значительным увеличением концентрации С-терминального телопептида в сыворотке крови, а его нормализация служит хорошим маркёром эффективности хирургического лечения аденомы или злокачественной опухоли паращитовидных желёз.

Желтуха, липидемия вызывают интерференцию и завышают результаты определения С-терминального телопептида в сыворотке крови, а гемолиз (свободный Нб в плазме выше 0,5 г/дл) может привести к противоположному эффекту.

ПЕРЕКРЁСТНО-СВЯЗАННЫЙ N-ТЕЛОПЕПТИД В МОЧЕ

Референтные величины перекрёстно-связанного N-телопептида костного коллагена I типа в моче у мужчин составляют 23–110 нмоль эквивалента коллагена кости/ммоль креатинина, у женщин — 13–96 нмоль эквивалента коллагена кости/ммоль креатинина.

Перекрёстно-связанный N-телопептид костного коллагена I типа служит маркёром активности остеокластов и используется в клинической практике для оценки уровня резорбции кости, а также эффективности лечения остеопороза. Он образуется при расщеплении коллагеназой органического матрикса кости, поступает в кровь и выводится с мочой. Содержание перекрёстно-связанного N-телопептида костного коллагена I типа в моче — специфический маркёр резорбции кости. Мочу для исследования собирают за 2 ч после 8 ч голодания.

Содержание N-телопептида в моче повышается при остеопорозе, болезни Педжета, гиперпаратиреозе.

ПИРИДИНОЛИН И ДЕЗОКСИПИРИДИНОЛИН В МОЧЕ

Стабильность коллагенового матрикса обеспечивается межмолекулярными необратимыми связями, образующимися между некоторыми аминокислотами, входящими в полипептидную цепь коллагена. Из-за наличия пиридинового кольца перекрёстные связи называют пиридинолином (Пид) и дезоксипиридинолином (Дпид). Пиридиновые связи присутствуют только во внеклеточных коллагеновых фибриллах и характерны для дифференцированного матрикса прочных типов соединительной ткани — кости, хряща, дентина. Они не входят в коллаген кожи, мягких тканей, поэтому их исследование более специфично для оценки резорбции костной ткани.

Пиридиновые перекрёстные связи — специфические компоненты зрелого коллагена. Они состоят из 2 N- и 2 C-пропептидов (телопептидов) коллагена I типа. Костная ткань является основным источником Пид биологических жидкостей организма. Этот тип связи представлен также в хрящевой ткани, сухожилиях. С учётом более активного метаболизма костной ткани по сравнению с другими типами соединительной ткани считают, что определяемый в моче Пид в основном отражает деструктивные процессы физиологического или патологического характера именно в костях. Референтные величины Пид и Дпид в моче представлены в табл. 9-44 [Тиц Н., 1997].

Таблица 9-44. Референтные величины концентрации Пид и Дпид в моче

Возраст	Пид, нмоль/ммоль креатинина	Дпид, нмоль/ммоль креатинина
2–10 лет	160–440	31–110
11–14 лет	105–400	17–100
15–17 лет	42–200	< 59
Взрослые:		
мужчины	20–61	4–19
женщины	22–89	4–21

Дпид обнаруживают практически исключительно в коллагене костной ткани, в которой соотношение Пид/Дпид соответствует 4:1, данное отношение сохраняется и в моче, где на долю Дпид приходится 20–22% общего уровня экскреции пиридиновых связей. При заболеваниях суставов различного генеза соотношение Пид/Дпид в моче увеличивается, в отличие от заболеваний, протекающих с деструкцией костной ткани.

Для исследования Пид и Дпид рекомендуют исследование второй утренней порции мочи (с 7 до 11 ч).

Исследование Пид и Дпид в моче показано не только для мониторинга активности резорбтивных процессов в костной ткани, но и для оценки эффективности проводимого лечения. Лечение считается эффективным, если экскреция Пид и особенно Дпид снижается на 25% в течение 3–6 мес терапии.

Содержание Пид и Дпид в моче значительно увеличивается при первичном гиперпаратиреозе и нормализуется после хирургического удаления аденомы паращитовидных желёз; экскреция гидроксипролина в этот период остаётся несколько повышенной.

Во время менопаузы содержание Пид и Дпид в моче увеличивается на 50–100% и снижается до нормальных величин после назначения эстрогенов. У пациентов с остеопорозом позвоночника концентрация пиридиновых перекрёстных связей в моче, особенно Дпид, коррелирует со скоростью обмена костной ткани.

При гиперкальциемии у пациентов со злокачественными опухолями выделение Пид и Дпид с мочой повышается в среднем в 2–3 раза, причём под влиянием терапии бифосфонатами уровень пиридиновых связей снижается в меньшей степени и медленнее, чем экскреция кальция.

Экскреция Пид и Дпид с мочой повышена при остеомалации, у пациентов с гипотиреозом, поэтому эти показатели могут быть использованы в качестве чувствительного маркера нормализации костного метаболизма при лечении гипотиреоза левотироксином натрия.

Функциональное состояние симпатoadреналовой системы

Подобно задней доле гипофиза, мозговой слой надпочечников представляет собой производное нервной ткани. Его можно рассматривать как специализированный симпатический ганглий. Скопления хромаффинной ткани обнаруживают в симпатической нервной системе (параганглиях). Цепочка хромаффинных телец расположена впереди от брюшной аорты, в области бифуркации аорты; каротидные тельца также составляют часть хромаффинной системы организма.

Хромаффинные клетки надпочечников секретируют в основном адреналин и в меньшей степени норадреналин, тогда как постганглионарные клетки симпатической нервной системы — преимущественно норадреналин.

Сходство продуктов и способов реагирования симпатической нервной системы и мозгового слоя надпочечников стало основанием для объединения этих структур в единую симпатoadреналовую систему с выделением нервного и гормонального её звена.

Хромаффинные клетки и клетки симпатических ганглиев образуются в эмбриогенезе из клеток зародышевого нервного гребешка, называемых симпатогониями. Эти клетки служат предшественниками симпатобластов (из которых развиваются клетки симпатических ганглиев) и феохромобластов (дающих начало хромаффинным клеткам). Из хромаффинных клеток может развиваться феохромоцитома. Из других клеток нервного гребешка возникают другие типы катехоламин-продуцирующих опухолей:

- из симпатобластов — симпатобластома;

- из феохромобластов — феохромоблостома;
- из клеток симпатического ганглия — ганглионейрома.

Опухоли первых двух видов называют нейробластомами, третьего — ганглионейромой (ганглионейробластома). Эти типы опухолей наблюдают у новорождённых и детей раннего возраста, и очень редко — у взрослых. Нейробластомы чаще обнаруживают в возрасте 1–3 лет, это очень злокачественные опухоли. Не менее 50% этих опухолей локализуется в брюшной полости (до 35% — в надпочечниках). Ганглионейробластома образуется путём трансформации клеток нейробластомы, содержит как нейробласты, так и ганглиозные клетки на разных стадиях дифференцировки. Ганглионеврома — доброкачественная опухоль, состоящая из зрелых ганглиозных клеток.

У взрослых наиболее часто наблюдают феохромоцитому, образующуюся из хромоаффинных клеток. В 90% случаев продуцирующая катехоламины опухоль хромоаффинной ткани локализуется в мозговом веществе надпочечников, а в 10% — вне этих желёз. Злокачественными бывают менее 10% феохромоцитом.

При хромоаффинных опухолях надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации в кровоток поступает большое количество адреналина и норадреналина. Это обуславливает возникновение гипертонических кризов на фоне нормального артериального давления (пароксизмальная форма заболевания), стойко повышенного артериального давления и периодически повторяющегося на этом фоне ещё большего подъёма давления (смешанная форма); стойкой артериальной гипертензией без кризов (постоянная форма).

Для оценки функционального состояния симпатoadреналовой системы используют целый спектр показателей. Однако в клинической практике применяют только часть из этих маркёров, главным образом для диагностики феохромоцитомы. Приблизительно у 1 из 200 пациентов с повышенным артериальным давлением выявляют феохромоцитому.

Адреналин и норадреналин в крови

Референтные концентрации в плазме крови: адреналин — 112–658 пг/мл; норадреналин — менее 10 пг/мл.

Адреналин — гормон мозгового вещества надпочечников. Из мозгового вещества надпочечников он поступает в кровоток и действует на клетки отдалённых органов. Его содержание в крови зависит от тонуса симпатической системы. В гепатоцитах адреналин стимулирует распад гликогена и тем самым повышает содержание глюкозы в крови. В жировой ткани адреналин активирует липазу и процесс расщепления ТГ. Адреналин активирует гликогенолиз и в мышечных клетках. Он усиливает сердечные сокращения и увеличивает их частоту, повышает артериальное давление в основном за счёт систолического. Адреналин расширяет сосуды мышц и сердца и суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости. Он играет большую роль в реакции организма на стрессовые ситуации. Под его влиянием увеличивается продукция АКТГ, а следовательно, и кортикостероидов. Он повышает чувствительность щитовидной железы к действию ТТГ. Концентрация адреналина в крови характеризует гуморальную часть симпатической нервной системы.

В отличие от адреналина, норадреналин попадает в плазму крови преимущественно из симпатических нервных окончаний (большая его часть вновь поглощается нейронами, а 10–20% попадает в кровь). Только очень небольшая часть норадреналина крови образуется в мозговом слое надпочечников. Действие норадреналина связано с преимущественным влиянием на α -адренорецепторы, в то время как адреналин действует на α - и β -адренорецепторы. Концентрация норадреналина в крови характеризует активность нейронов симпатической нервной системы.

Определение адреналина и норадреналина используется в клинической практике главным образом для диагностики феохромоцитомы и дифференциальной диагностики артериальных гипертензий.

У больных феохромоцитомой концентрация катехоламинов в крови увеличивается в 10–100 раз. Соответствия между размерами опухоли, концентрацией катехоламинов в крови и клинической картиной не существует. Мелкие опухоли могут синтезировать и секретировать в кровь большие количества катехоламинов, тогда как крупные опухоли метаболизируют катехоламины в собственной ткани и секретируют лишь небольшую их долю. Большинство феохромоцитом секретируют в кровь в первую очередь норадреналин. При гипертонической болезни концентрации катехоламинов в крови находятся на верхней границе нормы или повышены в 1,5–2 раза. Если в состоянии покоя концентрация катехоламинов в плазме крови превышает 2000 мкг/л, то следует заподозрить наличие феохромоцитомы. Концентрации 550–2000 мкг/л должны вызывать сомнения в отношении наличия опухоли, в таких случаях необходимо проведение дополнительных исследований, в частности клонидиновой пробы. Проба основана на способности клонидина снижать тонус симпатической нервной системы и таким образом уменьшать концентрацию норадреналина в крови. Кровь забирают дважды: натощак и через 3 ч после перорального приёма 0,3 мг клонидина. У больных с феохромоцитомой концентрация норадреналина после приёма препарата существенно не изменяется или снижается менее чем на 50% от исходного, у лиц с артериальной гипертензией другого происхождения и у здоровых людей концентрация норадреналина уменьшается более чем на 50%.

Следует помнить, что при надпочечниковой феохромоцитоме в крови увеличивается концентрация адреналина и норадреналина, вненадпочечниковые феохромоцитомы обычно вызывают повышение содержания только норадреналина.

Исследование концентрации катехоламинов в крови и их экскреции с мочой важно не только для диагностики феохромоцитомы, но и для контроля за эффективностью лечения. Радикальное удаление опухоли сопровождается нормализацией экскреции этих веществ, а рецидив опухоли приводит к её повторному увеличению.

Чувствительность методов определения концентрации адреналина и норадреналина в крови для диагностики феохромоцитомы ниже, чем для их определения в моче.

Адреналин и норадреналин в моче

Референтные величины выделения с мочой адреналина — до 20 мкг/сут; норадреналина — до 90 мкг/сут.

При нормальной функции почек исследование экскреции катехоламинов с мочой считают адекватным методом оценки состояния симпатoadреналовой системы. Мочу собирают за сутки. Перед сбором мочи для исследования катехоламинов необходимо исключить из пищи некоторые продукты: бананы, ананасы, сыр, крепкий чай, продукты, содержащие ванилин. Нельзя принимать антибиотики тетрациклинового ряда, хинидин, резерпин, диазепам, хлордиазепоксид, имипрамин, адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы. Обследуемому необходимо предоставить полный физический и эмоциональный покой. При стрессе или незначительной гипогликемии происходит десятикратное увеличение концентрации адреналина в плазме.

Повышение выделения катехоламинов с мочой наблюдают при заболеваниях, связанных с болевым синдромом, плохим сном, волнением; в период гипертонических кризов, в острый период ИМ, при приступах стенокардии; при гепатитах и циррозах печени; обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; в период приступов бронхиальной астмы; после введения инсулина, АКТГ и кортизона; во время полётов у летчиков и пассажиров.

При феохромоцитоме содержание катехоламинов в моче увеличивается в десятки раз. У некоторых больных выделение норадреналина достигает 1000 мкг/сут, адреналина — более 750 мкг/сут. Чувствительность определения адреналина в моче для диагностики феохромоцитомы составляет 82%, специфичность 95%; норадреналина — 89–100% и 98% соответственно.

Феохромоцитому почти у 95% пациентов можно диагностировать сочетанным определением катехоламинов и ванилилминдальной кислоты в моче (или определением продуктов метаболизма адреналина и норадреналина). Раздельное определение адреналина и норадреналина в моче позволяет получить ориентировочные данные о возможной локализации опухоли. Если опухоль происходит из мозгового вещества надпочечников, то более 20% выделяемых с мочой катехоламинов будет составлять адреналин. При преимущественной экскреции норадреналина возможна вненадпочечниковая локализация опухоли.

При нейробластоме и ганглионейробластоме концентрация норадреналина в моче обычно значительно повышена, а содержание адреналина остаётся в пределах нормальных величин. Для нейробластомы характерна повышенная экскреция цистатинина (промежуточный продукт катаболизма метионина).

В случае если опухоль хромаффинной ткани доброкачественная, после её хирургического удаления артериальное давление и экскреция катехоламинов нормализуются у 95% больных с кризовым течением и у 65% больных со стойкой артериальной гипертензией. Отсутствие снижения уровня катехоламинов в моче свидетельствует о наличии дополнительной опухолевой ткани.

Снижение концентрации катехоламинов в моче отмечается при снижении фильтрационной способности почек; коллагенозах; острых лейкозах, особенно у детей, из-за дегенерации хромаффинной ткани.

Общие метанефрины в моче

Референтные величины выделения с мочой общих метанефринов — 2–345 мкг/сут.

Общие метанефрины представляют собой промежуточные продукты метаболизма адреналина. 55% продуктов метаболизма адреналина выводится с мочой в форме метанефрина. Значительное повышение содержания метанефринов в моче выявляют у больных с феохромоцитомой, нейробластомой (у детей), ганглионевромой. Исследование назначают совместно с определением адреналина и норадреналина в моче для того, чтобы повысить вероятность диагностики перечисленных заболеваний.

Для диагностики феохромоцитомы лучше исследовать концентрацию метанефринов в разовой порции мочи, полученной сразу после приступа артериальной гипертензии. Ложноположительные результаты возможны у больных, получающих хлорпромазин, бензодиазепины или симпатомиметики.

Общие норметанефрины в моче

Референтные величины выделения с мочой общих норметанефринов — 30–440 мкг/сут.

Общие норметанефрины являются промежуточными продуктами метаболизма норадреналина. Их определяют с целью диагностики феохромоцитомы. В отличие от других продуктов метаболизма катехоламинов, на содержание норметанефринов в моче не оказывают влияние антигипертензивные препараты. При оценке результатов исследования необходимо учитывать, что содержание норметанефринов и метанефринов в моче может увеличиваться после тяжёлой физической нагрузки, гипогликемий, вызванных инсулином, при приёме препаратов T_4 , нефропатиях, гепатитах.

Чувствительность определения метанефринов и норметанефринов для диагностики феохромоцитомы составляет 67–91%, специфичность — 100% [МакДермотт М.Т., 1998]. Достоверность диагностики феохромоцитомы повышается, если мочу для исследования собирают после эпизода повышения артериального давления.

Ванилилминдальная кислота в моче

Референтные величины выделения с мочой ванилилминдальной кислоты — до 35 мкмоль/сут (до 7 мг/сут).

О функции мозгового слоя надпочечников можно судить, исследуя содержание в моче ванилилминдальной кислоты — конечного продукта тканевого метаболизма дофамина.

В норме из всего количества катехоламинов, выделяемых в течение суток надпочечниками, лишь приблизительно 1% выводится с мочой в неизменённом виде (адреналина 0,36–1,65%, норадреналина 1,5–3,3%), в то время как в виде ванилилминдальной кислоты — до 75%. С клинической точки зрения определение ванилилминдальной кислоты в моче особенно помогает в диагностике феохромоцитомы и нейробластомы.

Следует помнить, что до 50% исследований могут давать ложноотрицательные результаты, поэтому рекомендуется определять ванилилминдальную кислоту в свежесобранной моче сразу после гипертонического криза.

Чувствительность данного теста для диагностики феохромоцитомы составляет 28–56%, специфичность — 98% [МакДермотт М.Т., 1998].

Приблизительно у 15–20% больных нейробластомой уровень ванилилминдальной кислоты в моче в норме, но повышено содержание метанеф-

ринов и норметанефринов, поэтому необходимо исследовать все эти метаболиты.

Гомованилиновая кислота в моче

Референтные величины выделения с мочой гомованилиновой кислоты — до 82 мкмоль/сут (до 15 мг/сут).

Гомованилиновая (3-метокси-4-гидроксифенилуксусная) кислота — основной конечный продукт метаболизма дофамина и норадреналина, образующийся вследствие оксиметилирования и окислительного дезаминирования этих катехоламинов.

Увеличение выделения гомованилиновой кислоты происходит при феохромоцитоме; нейробластоме; гипертонической болезни (в период кризов); в острый период ИМ и приступах стенокардии (вследствие реакции симпатoadреналовой системы на боль и коллапс); гепатитах и циррозе печени (в результате нарушения катаболизма катехоламинов); обострении язвенной болезни (реакция на боль и коллапс); гипоталамическом, или диэнцефальном, синдроме (в связи с нарушениями в регуляции симпатoadреналовой системы); под влиянием курения, физической нагрузки и стресса.

Снижение содержания гомованилиновой кислоты в моче наблюдают при болезни Аддисона, коллаgenoзах, острых лейкозах и острых инфекционных заболеваниях (вследствие интоксикации подавляется деятельность хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников).

Инкреторная функция поджелудочной железы

Эндокринная функция поджелудочной железы связана с панкреатическими островками (островками Лангерганса). У взрослого человека островки Лангерганса составляют 2–3% общего объема поджелудочной железы. В островке содержится 80–200 клеток, которые по функциональным, структурным и гистохимическим показателям разделяют на три типа: α -, β - и D-клетки. Большую часть островка составляют β -клетки (85%), на долю α -клеток приходится 11%, D-клеток — 3%. В β -клетках островков Лангерганса синтезируется и высвобождается инсулин, в α -клетках — глюкагон.

Основная роль эндокринной функции поджелудочной железы состоит в поддержании адекватного гомеостаза глюкозы в организме. Гомеостаз глюкозы контролируется несколькими гормональными системами.

- Инсулин — основной гормон инкреторного аппарата поджелудочной железы, приводящий к снижению концентрации глюкозы в крови в результате усиления поглощения её клетками инсулинзависимых тканей.
- Истинные контринсулярные гормоны (адреналин, соматостатин, лептин).
- Контррегуляторные гормоны (глюкагон, ГК, СТГ, тиреоидные гормоны и др.).

Инсулин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации инсулина в сыворотке крови у взрослых составляют 3–17 мкЕД/мл (21,5–122 пмоль/л).

Инсулин — полипептид, мономерная форма которого состоит из двух цепей: А (из 21 аминокислоты) и В (из 30 аминокислот). Инсулин образуется как продукт протеолитического расщепления предшественника инсулина, называемого проинсулином. Собственно инсулин образуется уже после выхода из клетки. Отщепление С-цепи (С-пептида) от проинсулина происходит на уровне цитоплазматической мембраны, в которой заключены соответствующие протеазы. Инсулин необходим клеткам для транспорта глюкозы, калия и аминокислот в цитоплазму. Он оказывает ингибирующее действие на гликогенолиз и глюконеогенез. В жировой ткани инсулин усиливает транспорт глюкозы и интенсифицирует гликолиз, повышает скорость синтеза жирных кислот и их эстерификацию и ингибирует липолиз. При длительном действии инсулин повышает синтез ферментов и синтез ДНК, активирует рост.

В крови инсулин снижает концентрацию глюкозы и жирных кислот, а также (хотя и незначительно) аминокислот. Инсулин сравнительно быстро разрушается в печени под действием фермента глутатионинсулин транс-гидрогеназы. Период полураспада инсулина, введённого внутривенно, составляет 5–10 мин.

Причина возникновения сахарного диабета — недостаточность (абсолютная или относительная) инсулина. Определение концентрации инсулина в крови необходимо для дифференциации различных форм сахарного диабета, выбора лечебного препарата, подбора оптимальной терапии, установления степени недостаточности β -клеток. У здоровых людей при проведении ПТТГ концентрация инсулина в крови достигает максимума через 1 ч после приёма глюкозы и снижается через 2 ч.

Нарушение толерантности к глюкозе характеризуется замедлением подъёма концентрации инсулина в крови по отношению к нарастанию гликемии в процессе проведения ПТТГ. Максимальный подъём уровня инсулина у этих больных наблюдается через 1,5–2 ч после приёма глюкозы. Содержание в крови проинсулина, С-пептида, глюкагона в нормальных пределах.

Сахарный диабет типа 1. Базальная концентрация инсулина в крови в пределах нормы или снижена, наблюдают меньший её подъём во все сроки проведения ПТТГ. Содержание проинсулина и С-пептида снижено, уровень глюкагона либо в нормальных пределах, либо несколько повышен.

Сахарный диабет типа 2. При лёгкой форме концентрация инсулина в крови натошак несколько повышена. В ходе проведения ПТТГ она также превышает нормальные величины во все сроки исследования. Содержание в крови проинсулина, С-пептида и глюкагона не изменено. При форме средней тяжести выявляют увеличение концентрации инсулина в крови натошак. В процессе проведения ПТТГ максимальный выброс инсулина наблюдается на 60-й минуте, после чего происходит очень медленное снижение его концентрации в крови, поэтому высокое содержание инсулина наблюдают через 60, 120 и даже 180 мин после нагрузки глюкозой. Содержание проинсулина, С-пептида в крови снижено, глюкагона — увеличено.

Гиперинсулинизм. Инсулинома представляет собой опухоль (аденому), состоящую из β -клеток островков поджелудочной железы. Опухоль может развиваться у лиц любого возраста, она обычно единичная, доброкачественного характера, но может быть множественной, сочетающейся с аденомозом, а в редких случаях — злокачественной. При органической форме

гиперинсулинизма (инсулинома или незидиобластома) отмечается внезапная и неадекватная продукция инсулина, которая обуславливает развитие гипогликемии обычно пароксизмального характера. Гиперпродукция инсулина не зависит от гликемии (обычно выше 144 ммоль/л). Отношение инсулин/глюкоза более 1:4,5. Часто выявляют избыток проинсулина и С-пептида на фоне гипогликемии. Диагноз не вызывает сомнений, если на фоне гипогликемии (концентрация глюкозы в крови менее 1,7 ммоль/л) уровень инсулина в плазме выше 72 пмоль/л. В качестве диагностических проб используются нагрузки толбутаидом или лейцином: у больных с инсулинпродуцирующей опухолью часто отмечается высокий подъём концентрации инсулина в крови и более заметное снижение уровня глюкозы по сравнению со здоровыми. Однако нормальный характер этих проб не исключает диагноза опухоли.

Многие типы злокачественных опухолей (карциномы, особенно гепатоцеллюлярные, саркомы) приводят к развитию гипогликемии. Наиболее часто гипогликемия сопровождается опухолью мезодермального происхождения, напоминающие фибросаркомы и локализованные преимущественно в брюшинном пространстве.

Функциональный гиперинсулинизм нередко развивается при различных заболеваниях с нарушениями углеводного обмена. Он характеризуется гипогликемией, которая может протекать на фоне неизменённых или даже повышенных концентраций инсулина в крови, и повышенной чувствительностью к введённому инсулину. Пробы с толбутаидом и лейцином отрицательные.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация инсулина в крови, представлены в табл. 9-45.

Таблица 9-45. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрации инсулина в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Нормальная беременность	Длительная физическая нагрузка
Сахарный диабет типа 2 (начало заболевания)	Сахарный диабет тип 1
Ожирение	Сахарный диабет тип 2
Болезни печени	
Акромегалия	
Синдром Иценко–Кушинга	
Мышечная дистрофия	
Инсулинома	
Семейная непереносимость фруктозы и галактозы	

Проинсулин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации проинсулина в сыворотке крови у взрослых — 2–2,6 пмоль/л.

Одной из причин развития сахарного диабета может быть нарушение секреции инсулина из β -клеток в кровь. Для диагностики нарушений секре-

ции инсулина в кровь используют определение проинсулина и С-пептида. Изменение концентраций проинсулина при различных формах сахарного диабета — см. предыдущий раздел («Инсулин в сыворотке крови»).

С-пептид в сыворотке крови

Референтные величины концентрации С-пептида в сыворотке крови у взрослых — 0,78–1,89 нг/мл.

С-пептид — фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквивалентных количествах. Время полураспада С-пептида в крови больше, чем у инсулина, поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. Определение концентрации С-пептида в крови позволяет охарактеризовать остаточную синтетическую функцию β -клеток у больных сахарным диабетом. С-пептид в отличие от инсулина не вступает в перекрёстную реакцию с инсулиновыми АТ, что позволяет по его уровню определить содержание эндогенного инсулина у больных сахарным диабетом. Учитывая, что лечебные препараты инсулина не содержат С-пептид, его определение в сыворотке крови позволяет оценивать функцию β -клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом, получающих инсулин. У больного сахарным диабетом величина базального уровня С-пептида и особенно его концентрация после нагрузки глюкозой (при проведении ПТТГ) позволяет установить наличие резистентности или чувствительности к инсулину, определить фазы ремиссии и тем самым корректировать терапевтические мероприятия. При обострении сахарного диабета, особенно типа 1, концентрация С-пептида в крови снижается, что свидетельствует о недостаточности эндогенного инсулина.

В клинической практике определение С-пептида в крови используют для установления причины возникающей гипогликемии. У больных с инсулиномой отмечается значительное увеличение концентрации С-пептида в крови. Для подтверждения диагноза проводят тест подавления образования С-пептида. Утром пациенту забирают кровь для определения С-пептида. Затем в течение 1 ч внутривенно вводят инсулин из расчёта 0,1 ЕД/кг и повторно берут кровь. Если уровень С-пептида после введения инсулина снижается менее чем на 50%, можно с большой долей уверенности предположить наличие инсулинсекретирующей опухоли.

Мониторинг за содержанием С-пептида особенно важен у больных после оперативного лечения инсулиномы, обнаружение повышенного содержания С-пептида в крови указывает на метастазы или на рецидив опухоли.

Основные заболевания, при которых может изменяться концентрация С-пептида в крови, представлены в табл. 9-46.

Таблица 9-46. Изменение концентраций С-пептида в сыворотке крови при различных заболеваниях и состояниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Инсулинома	Введение экзогенного инсулина
ХПН	Сахарный диабет тип 1
	Сахарный диабет тип 2

Глюкагон в плазме крови

Референтные величины концентрации глюкагона в плазме крови у взрослых — 20–100 пг/мл (РИА).

Глюкагон — полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Он имеет короткий период полураспада (несколько минут) и является функциональным антагонистом инсулина. Глюкагон преимущественно образуют α -клетки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, однако возможна секреция эктопическими клетками в бронхах и почках. Гормон оказывает влияние на углеводный и липидный обмен в периферических тканях. При сахарном диабете сочетанное действие этих гормонов проявляется тем, что недостаток инсулина сопровождается избытком глюкагона, который, собственно, и становится причиной гипергликемии. Особенно хорошо это демонстрирует пример лечения сахарного диабета типа 1, то есть абсолютной недостаточности инсулина. В этом случае очень быстро развиваются гипергликемия и метаболический ацидоз, которые можно предотвратить, назначая соматостатин, ингибирующий синтез и секрецию глюкагона. После этого даже при полном отсутствии инсулина гипергликемия не превышает 9 ммоль/л.

Наряду с соматостатином секрецию глюкагона подавляют глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты и кетоновые тела.

Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы — опухоли α -клеток островков Лангерганса. Глюкагонома составляет 1–7% всех островковоклеточных опухолей поджелудочной железы; чаще локализуется в её теле или хвосте. Диагностика заболевания основана на обнаружении в плазме крови очень высокой концентрации глюкагона — выше 500 пг/мл (может быть в пределах 300–9000 пг/мл). Диагностическое значение имеют гипохолестеринемия и гипоальбуминемия, выявляемые практически у всех больных. Дополнительную информацию может дать тест угнетения секреции глюкагона после нагрузки глюкозой. У пациента после ночного голодания исходно забирают кровь из вены для определения концентрации глюкозы и глюкагона. После этого пациент принимает перорально глюкозу в дозе 1,75 г/кг. Повторно кровь на исследование берут через 30, 60 и 120 мин. В норме в момент пиковой концентрации глюкозы в крови отмечается снижение концентрации глюкагона до 15–50 пг/мл. У больных с глюкагомой снижение уровня глюкагона в крови отсутствует (отрицательный тест). Отсутствие угнетения секреции глюкагона при проведении теста также возможно у больных после гастроэктомии и при сахарном диабете.

Концентрация глюкагона в плазме крови может повышаться при сахарном диабете, феохромоцитоме, циррозе печени, болезни и синдроме Иценко–Кушинга, почечной недостаточности, панкреатите, травме поджелудочной железы, семейной гиперглюкагонемии. Тем не менее повышение его содержания в несколько раз выше нормы отмечают только при глюкагон-секретирующих опухолях.

Низкая концентрация глюкагона в крови может отражать общее снижение массы поджелудочной железы, вызванное воспалением, опухолью или панкреатэктомией.

Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта

A. Pearse (1969) сформулировал теорию о наличии в организме функционально активной системы клеток нейроэктодермального происхождения — APUD-системы (amine content, precursor uptake, decarboxylation). Характерные свойства этой системы — способность к поглощению и накоплению предшественников биогенных аминов, последующее их декарбоксилирование, в результате чего образуются биологически активные вещества и полипептидные гормоны (гастрин, секретин, вазоактивный интестинальный полипептид и др.). Клетки APUD-системы присутствуют во многих тканях ЖКТ, параганглиях, различных эндокринных органах (гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, щитовидной и поджелудочной железе и др.). Эти клетки секретируют полипептидные гормоны и биологически активные пептиды, которые выполняют функцию как гормонов, так и нейромедиаторов. APUD-система в организме человека осуществляет эндокринную, нейроэндокринную, нейрокринную и паракринную функции.

Опухоли, развивающиеся из клеток APUD-системы, называют апудомы. Многие эндокринные синдромы (карциноидный синдром, гипогликемия, синдромы Иценко–Кушинга, Золлингера–Эллисона, МЭН I, II и III типов) обусловлены наличием апудом. В последнее время вместо более широкого термина «АПУДомы» в клинической литературе для обозначения эндокринных опухолей поджелудочной железы и ЖКТ стал употребляться термин «гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли» (ГЭПЭО).

В настоящее время описано приблизительно 19 типов ГЭПЭО. Большинству опухолей свойственна мультигормональная секреция, но в клинической картине обычно преобладают симптомы повышенной секреции какого-либо одного гормона. В табл. 9-47 представлена классификация ГЭПЭО.

Исследование гормонов, характеризующих функцию инкреторного аппарата ЖКТ и поджелудочной железы, играет важную роль в диагностике ГЭПЭО. Основные ГЭПЭО — инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, опухоли, обуславливающие развитие карциноидного синдрома и гормональнонеактивные эндокринные опухоли.

Карциноидные опухоли — опухоли из энтерохромаффинных клеток. По своему происхождению они разделяются на исходящие из передней кишки (бронхи, желудок, двенадцатиперстная кишка, жёлчные протоки, поджелудочная железа), средней кишки (тощая, подвздошная кишка, червеобразный отросток, восходящая ободочная кишка), задней кишки (поперечная, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная и прямая кишка). В редких случаях карциноидные опухоли развиваются в половых железах, предстательной железе, почках, молочных железах, вилочковой железе или коже.

Лабораторная диагностика нарушений инкреторной функции ЖКТ и ГЭПЭО основана на определении различных гормонов, продуцируемых клетками этой системы.

Таблица 9-47. Классификация гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация опухоли	Секретируемый гормон	Частота злокачественности, %
Инсулинома	Гипогликемия натощак	Поджелудочная железа	Инсулин	<5
Гастронома (синдром Золлингера–Эллисона)	Гиперсекреция HCl, рецидивирующие язвы, диарея	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	>90
ВИПома (синдром Вернера–Моррисона)	Водная диарея, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия	Поджелудочная железа, симпатический ствол	ВИП, гистидин-изолейциновый пептид, секретин	>75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет	Поджелудочная железа	Глюкагон	>50
Соматостатиннома	Диарея, анемия, сахарный диабет, желчнокаменная болезнь	Поджелудочная железа	Соматостатин, панкреатический полипептид	90
Карциноид	Приливы, диарея, абдоминалгии, бронхоконстрикция	Тонкая кишка	Серотонин, гистамин, простагландины	100
Функционально неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствует	>90

Примечание. ВИП — vasoинтестинальный пептид.

Гастрин в плазме крови

Референтные величины концентрации гастрина в плазме крови у взрослых — 25–90 пг/мл (нг/л).

Гастрин образуется в G-клетках антральной части желудка и в небольших количествах синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки. Основные формы гастрина (G) в плазме крови — G-34 (большой гастрин, с периодом полураспада 42 мин), G-17 (малый гастрин, с периодом полураспада 5 мин) и G-14 (мини-гастрин, с периодом полураспада 5 мин). G-17 состоит из 17 аминокислот и является зрелым гормоном, форма G-34 содержит 34 аминокислоты и представляет собой биологически активный предшественник гастрина. Основным методом определения концентрации гастрина в плазме крови — РИА, который выявляет оба гормона суммарно в одной пробе. Гастрин стимулирует секрецию соляной кислоты. Колебания концентрации гастрина в крови подчиняются суточному ритму: наименьшие значения отмечают в период от 3 до 7 ч утра, наивысшие — в дневное время или в связи с приёмом пищи.

Наибольшее клиническое значение определение уровня гастрина в крови имеет для диагностики синдрома Золлингера–Эллисона (увеличение концентрации до 300–350 000 пг/мл выявляют у 93% больных). Повышение концентрации гастрина в крови возможно при пернициозной анемией (130–2300 пг/мл), раке желудка, атрофическом гастрите, ХПН. Для дифференциальной диагностики патологии, вызывающей повышение гастрина в крови, используют пробу со стимуляцией хлоридом кальция или секретин-ом. Хлорид кальция вводят внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 4 ч. Пробы крови берут натощак и через 1, 2, 3 и 4 ч после введения хлорида кальция. При синдроме Золлингера–Эллисона содержание гастрина в пробах крови повышается более 450 пг/мл, а у больных с атрофическим гастритом, пернициозной анемией она снижается [Тиц У., 1986]. Критерии постановки диагноза включают: рН желудочного сока ниже 3, концентрация гастрина в сыворотке крови натощак выше 1000 пг/мл или её возрастание более чем на 200 пг/мл в течение 15 мин после внутривенного введения секретина, или более чем на 450 пг/мл после введения хлорида кальция.

Снижение концентрации гастрина в крови выявляют у больных после гастроэктомии, при гипотиреозе.

Гастрин 17 в сыворотке крови

Референтные величины концентрации гастрина 17 в сыворотке крови у взрослых — менее 2,5 пмоль/л.

Гастрин 17 (G-17) почти исключительно продуцируется антральными G-клетками слизистой оболочки желудка, состоит из 17 аминокислот и является зрелым гормоном. Высвобождение гастрина 17 усиливается под влиянием блуждающего нерва, а также вследствие механического и химического раздражения антральной части желудка. Химические стимуляторы секреции гастрина 17 — продукты переваривания белков (пептиды и аминокислоты, экстрактивные вещества мяса и овощей). Если рН в пилорической части желудка снижается (при повышении секреции соляной кислоты), высвобождение гастрина 17 уменьшается, а при рН 1 полностью прекращается.

Учитывая тот факт, что гастрин 17 синтезируется практически только в клетках антрального отдела слизистой оболочки желудка, определение его концентрации в сыворотке крови может быть использовано для оценки её состояния. В связи с тем, что в норме концентрация гастрина 17 в сыворотке крови очень низкая, необходимо проводить исследование на фоне стимулирующего теста. После 10-часового ночного голодания больной получает стандартную твёрдую и жидкую пищу. Пробы крови для исследований берут натощак перед приёмом пищи и через 20 мин. В норме концентрация гастрина 17 в сыворотке крови через 20 мин после стимуляции должен быть выше исходного более чем в 2 раза. При атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка подъём уровня гастрина 17 менее выражен или отсутствует. Существует корреляционная зависимость между величиной подъёма концентрации гастрина 17 в крови в ответ на стимуляцию и степенью атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка. Таким образом, стимулирующий тест позволяет определить наличие и тяжесть атрофии.

Пепсиноген I в сыворотке крови

Референтные величины концентрации пепсиногена I в сыворотке крови — 28–100 мкг/л (28–100 нг/мл).

Главные клетки желудочных желёз синтезируют и выделяют пепсиногены, которые по иммунохимическим характеристикам разделяют на 2 группы. В сыворотке крови идентифицированы 7 фракций пепсиногена, 5 из которых составляют группу пепсиногена I, 2 — группу пепсиногена II. Пепсиноген I — предшественник пепсина, продуцируется в основном главными клетками желёз тела желудка. Небольшая часть пепсиногена I попадает в кровь, где его концентрация в 6 раз выше, чем пепсиногена II. В норме пепсиноген I обнаруживается в моче. Уровень секреции пепсиногенов в просвет желудка определяется количеством главных клеток и контролируется гастрином.

Содержание пепсиногена I в сыворотке крови или соотношение пепсиноген I/пепсиноген II с высокой степенью надёжности отражает количество главных клеток желёз желудка в области его тела, то есть степень выраженности атрофии слизистой оболочки тела желудка. По мере увеличения тяжести атрофического гастрита тела желудка уровень пепсиногена I и соотношение пепсиноген I/пепсиноген II снижаются. Существует положительная корреляция между желудочной секрецией соляной кислоты и уровнем сывороточного пепсиногена I, на основании чего измерение последнего служит способом непрямой, или беззондовой оценки желудочной кислотности.

При заболеваниях, связанных с повышенной секреторной функцией желудка, возможно повышение концентрации пепсиногена I в сыворотке крови, напротив, при уменьшении количества главных клеток желёз желудка она снижается. Прослеживается линейная корреляция между потерей главных клеток желёз желудка, обусловленных атрофией слизистой оболочки, и уровнем пепсиногена I. Концентрация пепсиногена I в сыворотке крови ниже 25 мкг/л обладает 78% чувствительностью и 98% специфичностью для диагностики атрофического гастрита тела желудка (средней и тяжёлой степени). Одновременное выявление низких концентраций гастрина 17 и пепсиногена I в сыворотке крови гарантирует 100% специфичность в диагностике атрофического гастрита. Низкая концентрация пепсиногена I в сыворотке крови характерна и для пернициозной анемии.

Повышенные концентрации пепсиногена I в сыворотке крови наблюдаются при гипергастринемии (синдром Золлингера–Эллисона, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, острый гастрит).

На рис. 9-14 приведён алгоритм диагностики типа гастрита с помощью исследований АТ к *Helicobacter pylori*, гастрина 17 и пепсиногена I в сыворотке крови.

Серотонин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации серотонина в сыворотке крови у взрослых — 0,22–2,05 мкмоль/л (40–80 мкг/л); в цельной крови — 0,28–1,14 мкмоль/л (50–200 нг/мл).

Серотонин (окситриптамин) — биогенный амин, содержащийся главным образом в тромбоцитах. В организме постоянно циркулирует до 10 мг

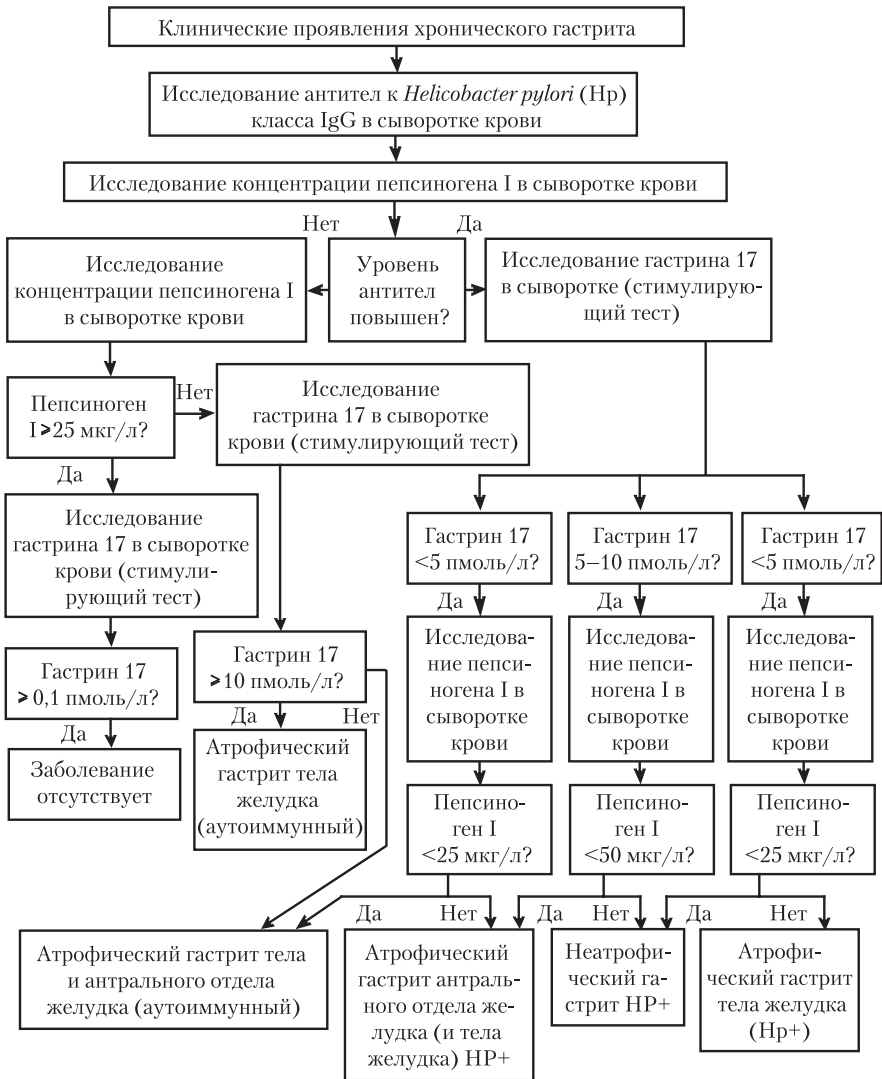


Рис. 9-14. Алгоритм диагностики типа хронического гастрита

серотонина. От 80 до 95% общего количества серотонина в организме синтезируется и хранится в энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Серотонин образуется из триптофана в результате декарбоксилирования. В энтерохромаффинных клетках ЖКТ большая часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и поступает в кровеносное русло. В большом количестве этот амин локализуется в ряде отделов головного мозга, его много в тучных клетках кожи, он обнаружен во многих внутренних органах, в том числе различных эндокринных железах.

Серотонин вызывает агрегацию тромбоцитов и полимеризацию молекул фибрина, при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка. Он оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру сосудов, бронхиол, кишечника. Оказывая возбуждающее влияние на гладкую мускулатуру, серотонин суживает бронхиолы, вызывает усиленную перистальтику кишечника, а оказывая сосудосуживающее влияние на сосудистую сеть почек, приводит к снижению диуреза. Недостаточность серотонина лежит в основе функциональной кишечной непроходимости. Серотонин головного мозга действует угнетающе на функцию половой системы с участием эпифиза.

Наиболее изученным путём метаболизма серотонина является его превращение в 5-оксииндолуксусную кислоту под действием моноаминоксидазы. Таким путём в организме человека метаболизируется 20–52% серотонина.

Карциноидный синдром — редкое заболевание, обусловленное повышенной секрецией серотонина карциноидом, который более чем в 95% случаев локализуется в ЖКТ (червеобразный отросток — 45,9%, подвздошная кишка — 27,9%, прямая кишка — 16,7%), но может находиться в лёгких, мочевом пузыре и т.д. Карциноид развивается из аргирофильных клеток кишечных крипт. Наряду с серотонином карциноид продуцирует гистамин, брадикинин и другие амины, а также простагландины. Все карциноиды являются потенциально злокачественными. Риск малигнизации растёт по мере увеличения размеров опухоли.

Концентрация серотонина в крови при карциноидном синдроме повышается в 5–10 раз. У здоровых людей только 1% триптофана используется для синтеза серотонина, в то время как у больных карциноидом — до 60%. Повышенный синтез серотонина при опухоли приводит к снижению синтеза никотиновой кислоты и развитию симптомов, специфичных для авитаминоза РР (пеллагра). В моче больных злокачественным карциноидом выявляют большое количество продуктов метаболизма серотонина — 5-оксииндолуксусной и 5-оксииндолацетуровой кислот. Выделение 5-оксииндолуксусной кислоты с мочой, превышающее 785 мкмоль/сут (норма — 10,5–36,6 мкмоль/сут), считают прогностически неблагоприятным признаком. После радикального оперативного удаления карциноида концентрация серотонина в крови и экскреция продуктов его метаболизма с мочой нормализуются. Отсутствие нормализации экскреции продуктов метаболизма серотонина свидетельствует о нерадикальности операции или наличии метастазов. Некоторое увеличение концентрации серотонина в крови может быть и при других заболеваниях ЖКТ.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация серотонина в крови, представлены в табл. 9-48.

Таблица 9-48. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация серотонина в сыворотке крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Метастазы карциномы брюшной полости	Синдром Дауна
Медулярный рак щитовидной железы	Нелеченая фенилкетонурия
Демпинг-синдром	
Острая кишечная непроходимость	
Муковисцидоз	
ИМ	

5-оксииндолуксусная кислота в моче

Референтные величины концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты в разовой порции мочи у взрослых — менее 25 мг/сут (<131 мкмоль/сут), содержание в суточной моче — 2–7 мг/сут (10,5–36,6 мкмоль/сут).

5-Оксииндолуксусная (5-гидроксииндолилуксусная) кислота — конечный продукт метаболизма серотонина. Определение её концентрации в моче более полезно, чем исследование уровня серотонина в крови для диагностики карциноидных опухолей. Проведение исследования требует специальной подготовки пациента — исключение из пищи продуктов, содержащих 5-оксииндолы (грецкие орехи, бананы, авокадо, баклажаны, ананасы, сливы, томаты) и некоторых ЛС (кортикотропин, салицилаты, имипрамин, леводопа, ингибиторы моноаминоксидазы, изониазид, этанол). Содержание 5-оксииндолуксусной кислоты в разовой порции мочи более 25 мг/сут (более 131 мкмоль/сут) считают диагностически значимым для карциноидного синдрома. Повышение концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты отмечают при карциноидных опухолях средней (чаще всего подвздошной кишки) и верхней (поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, жёлчные пути) части ЖКТ. При карциноидных опухолях с метастазами уровень 5-оксииндолуксусной кислоты часто превышает 350 мг/сут (1820 мкмоль/сут).

Повышение концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты выявляют при карциноидных опухолях яичка, целиакии, болезни Уиппла, овсяноклеточном раке бронхов, бронхиальной аденоме карциноидного типа. Опухоли нижнего отдела кишечника (прямая кишка) редко продуцируют 5-оксииндолуксусную кислоту.

Гистамин в крови

Референтные величины концентрации гистамина: в цельной крови — 180–900 нмоль/л (20–100 мкг/л); в плазме крови — 250–350 нмоль/л (27,8–38,9 мкг/л).

Гистамин содержится главным образом в базофильных лейкоцитах и тучных клетках. В меньших количествах он обнаружен в печени, почках, клетках кишечника. В организме человека гистамин образуется в процессе декарбоксилирования гистидина. Гистамин оказывает сосудорасширяющее действие (снижает артериальное давление), повышает проницаемость капилляров, вызывает сокращение гладкой мускулатуры матки, стимулирует

выделение желудочного сока, богатого соляной кислотой. В крови гистамин находится в связанной с белками форме. Избыток гистамина в крови быстро исчезает в процессе метаболизма. Накопление гистамина в организме может привести к патологическим явлениям. Гистамин освобождается из клеток при анафилактических и аллергических реакциях (медиатор гиперчувствительности немедленного типа).

Все типы аллергических реакций сопровождаются повышением концентрации гистамина, по величине повышения уровня гистамина судят о степени их выраженности. Повышение концентрации гистамина в крови также выявляют при карциноидах желудка и тонкой кишки, мастоцитоме, хроническом миелоидном лейкозе, истинной полицитемии. Зависимость между величиной повышения уровня гистамина в плазме и его биологическим эффектом приведена в табл. 9-49.

Таблица 9-49. Зависимость между величиной повышения концентрации гистамина в плазме крови и его биологическим эффектом

Величина повышения гистамина, мкг/л	Биологический эффект
0–1	Нет
1–2	Повышенная желудочная секреция HCl
3–5	Тахикардия, кожная реакция
6–8	Снижение артериального давления
7–12	Бронхоспазм
>100	Остановка сердца

Функциональное состояние гормональных систем регуляции эритропоэза

Органы гемопоэза составляют наибольший по объёму и активности орган человеческого организма, локализованный главным образом в костях. Приблизительно 20–30% красного костного мозга приходится на эритропоэтическую ткань. У здорового человека количество циркулирующих эритроцитов в крови составляет $25\text{--}30 \times 10^{12}$ клеток. Созревающие в течение 12 сут клетки эритрона продлевают 11–12 делений. Продолжительность жизни эритроцитов 120 сут; ежедневно в организме взрослого человека вырабатывается и разрушается 2×10^{11} эритроцитов.

Функционирование красного костного мозга как органа, обеспечивающего постоянство концентрации Hb и количества эритроцитов в крови, зависит от многих факторов, среди которых основная роль принадлежит наличию и концентрации витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, железа для синтеза Hb, а также регуляции специфическими (цитокины — ИЛ-3, эритропоэтин) и неспецифическими (андрогены) гормонами. Центральная роль в гормональной регуляции эритропоэза принадлежит эритропоэтину.

Эритропоэтин в сыворотке крови

Референтные величины концентрации эритропоэтина в сыворотке крови: мужчины — 5,6–28,9 МЕ/л, женщины — 8–30 МЕ/л.

Эритропоэтин — почечный гормон, контролирующий эритропоэз. Активный эритропоэтин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 51 000. Приблизительно 90% эритропоэтина синтезируется в клетках капилляров почечных клубочков и до 10% продуцируют клетки печени. В последние годы установлено, что в небольших количествах эритропоэтин синтезируется астроцитами нервной ткани, где выполняет нейропротективную роль при гипоксических и ишемических поражениях головного мозга. Существует суточный ритм секреции эритропоэтина — его концентрация в крови утром выше, чем в дневные и вечерние часы. Выработка этого гормона усиливается в условиях гипоксии. Концентрация эритропоэтина в крови повышается у беременных. Период полувыведения составляет 69 ч. Синтез гормона регулирует вегетативная нервная система и ряд гормонов. СТГ, АКТГ, пролактин, T_4 , ГК и тестостерон усиливают продукцию эритропоэтина и его стимулирующее действие на кроветворение. Эстрогены угнетают его образование и стимулирующее действие на гемопоэз. Эритропоэтин индуцирует не только эритроидную, но и мегакариоцитарную дифференцировку и пролиферацию.

Определение содержания эритропоэтина в крови имеет важное значения для дифференциальной диагностики между первичной (истинной) и вторичной полицитемией. При первичной полицитемии концентрация эритропоэтина снижена, а при вторичной повышена.

При анемии у пациентов со злокачественными опухолями, получающих цитостатическую терапию, концентрация эритропоэтина в крови снижается. Уменьшение концентрации эритропоэтина в крови также выявляют у больных с анемией на фоне хронических воспалительных заболеваний, после обширных хирургических вмешательств.

Содержание эритропоэтина в крови снижается у 95–98% пациентов с ХПН, находящихся на программном гемодиализе. Вследствие недостатка гормона у них развивается выраженная нормохромная анемия, концентрация Hb в крови снижается до 80–50 г/л. Таким больным показано лечение препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Цель лечения эритропоэтином, согласно рекомендациям National Kidney Foundation's Dialysis Outcomes Qualities Initiative, заключается в достижении величины Ht 33–36% и концентрации Hb 110–120 г/л. При лечении больных с ХПН эритропоэтином в коррекционный период прирост Hb должен составлять 10–15 г/л за 1 нед, а Ht — 0,5–1%. Целевого уровня Hb обычно удаётся достичь через 6–8 нед, после чего переходят к поддерживающей терапии (дозу эритропоэтина уменьшают на 20–30%).

У части больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе, лечение эритропоэтином может быть неэффективным, что связывают с хронической интоксикацией алюминием.

Повышение концентрации эритропоэтина в крови выявляют при различных анемиях, включая апластическую, хронических обструктивных заболеваниях лёгких, эритропоэтин-продуцирующих опухолях (гемангиобластомы мозжечка, феохромоцитомы, опухоли почки), поликистозе почек, при отторжении почечного трансплантата.

Гормональные исследования в диагностике врождённых и наследственных заболеваний

В настоящее время разработаны программы пренатальной диагностики синдрома Дауна, дефектов нервной трубки. Программы постнатального скрининга включают в себя раннюю диагностику врождённого АГС, гипотиреоза.

Пренатальная диагностика врождённых заболеваний

Пренатальная диагностика — наиболее эффективный метод профилактики врождённых заболеваний. Она позволяет во многих случаях однозначно решать вопрос о возможном поражении плода и последующем прерывании беременности.

Проведение пренатальной диагностики в I триместре беременности включает определение следующих биохимических маркёров: РАРР-А и свободной β -субъединицы ХГ (β -ХГ) — с 8-й по 13-ю неделю беременности, а затем — ультразвуковое исследование воротникового пространства плода с 11-й по 13-ю неделю. Данный алгоритм — наиболее эффективная система скрининга в первую очередь на синдром Дауна, а также другие хромосомные аномалии (синдромы Эдвардса, Кляйнфельтера, Тернера и др.), позволяющая выявить их приблизительно в 90% случаев при частоте ложноположительных результатов 5%.

Помимо выявления хромосомных нарушений комбинированное определение указанных биохимических маркёров позволяет оценить риск наличия ряда морфологических дефектов плода и акушерских осложнений.

Границей риска принято считать вероятность 1:540 (то есть не выше, чем в среднем в популяции).

Исследование биохимических маркёров в ходе II триместра беременности (14–18 нед) позволяет оценить риск наличия следующих нарушений:

- хромосомных аномалий у плода (синдромы Дауна, Эдвардса и др.);
- дефектов нервной трубки и брюшной стенки у плода;
- акушерских осложнений в III триместре беременности.

Риск рождения ребёнка с синдромом Дауна зависит от возраста беременной и составляет у женщин старше 35 лет — 1:380, в 40 лет — 1:100. Дефекты нервной трубки — наиболее распространённые морфологические нарушения, выявляемые у 0,3–3 из 1000 новорождённых.

Возможность пренатального выявления синдрома Дауна и дефектов нервной трубки основана на взаимосвязи между изменениями концентрации ряда биохимических маркёров, присутствующих в крови беременных, и наличием врождённых пороков развития.

Пренатальная диагностика во II триместре беременности базируется на использовании тройного или кватро-теста.

Тройной тест включает определение в крови беременной концентрации АФП, свободной β -субъединицы ХГ и свободного эстриола. Оптимальный срок проведения скрининга — 16–18 нед. Эффективность выявления синдрома Дауна при использовании данных маркёров составляет приблизительно 69% (частота ложноположительных результатов — 9,3%).

Квадро-тест — наиболее распространённый и общепринятый на сегодняшний день метод пренатального скрининга на синдром Дауна и трисомию 18. Он включает определение концентрации в крови беременной АФП, свободного эстриола, ингибина А и ХГ. Тест проводят между 15 и 22 неделями беременности. Эффективность квадро-теста для выявления синдрома Дауна составляет 76% (частота ложноположительных результатов — 6,2%).

Для выявления врождённых пороков развития плода в I–II триместрах беременности используют интегральный тест (двухэтапный пренатальный скрининг на синдром Дауна и другие хромосомные аномалии, а также дефекты нервной трубки). Первую стадию оптимально проводить на 12-й неделе беременности (между 10-й и 13-й неделями), она включает определение концентрации РАРР-А, β -ХГ в крови беременной и ультразвуковое исследование плода. Вторую стадию проводят через 3–4 недели после первой, она включает исследование концентрации АФП, свободного эстриола и ХГ в крови беременной. При положительных результатах скрининга беременной предлагают дополнительное ультразвуковое исследование и, в ряде случаев, амниоцентез.

Использование интегрального теста основано на том, что маркёры I триместра не коррелируют с маркёрами II триместра, поэтому можно рассчитать риск независимо по двум триместрам. Чувствительность интегрального теста достигает 85%.

Референтный уровень маркёров (РАРР-А, АФП, β -ХГ, свободного эстриола) может меняться в различных популяциях и этнических группах населения и зависит от метода определения. В связи с этим индивидуальные уровни маркёров у беременных принято оценивать с помощью показателя МоМ (Multiple of Median). Этот показатель представляет собой отношение индивидуального значения маркёра к медиане соответствующего референтного ряда, установленного для определённой популяции. Референтными значениями сывороточных маркёров для любого срока беременности служат величины МоМ от 0,5 до 2.

На большом статистическом материале установлено, что при синдроме Дауна средний уровень АФП составляет 0,7 МоМ, ХГ — 2 МоМ, эстриола — 0,75 МоМ. При синдроме Эдвардса уровень АФП, ХГ и эстриола равен 0,7 МоМ. При рассмотрении кривых распределения значений основных маркёров наблюдается большая зона перекрывания нормы и патологии, что не позволяет использовать только один показатель для скрининга, поэтому необходим полный комплекс маркёров.

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН А В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

При нормально протекающей беременности концентрация РАРР-А в сыворотке крови значительно возрастает начиная с 7-й недели. Увеличение концентрации РАРР-А происходит экспоненциально в начале беременности, в дальнейшем замедляется и продолжается до родов. Примерные значения медиан концентрации РАРР-А для скрининга врождённых пороков развития приведены в табл. 9–50.

При хромосомных аномалиях плода содержание РАРР-А в сыворотке крови в I и начале II триместра беременности (8–14 нед) снижено у двух третей женщин. Наиболее резкое снижение концентрации этого белка отмечают при трисомиях по хромосомам 21, 18 и 13. Аномалии половых хромосом

у плода также нередко сопровождаются снижением содержания РАРР-А в сыворотке крови беременной. Изменение концентрации РАРР-А возможно и при трисомии по хромосоме 22. Прогностическая ценность РАРР-А для выявления аномалий плода более высока, чем изменение уровней таких широко известных маркёров, как АФП, ХГ, трофобластический β_1 -глобулин, а также неконъюгированный эстриол и ингибин А, и сравнима с таковой для свободной β -ХГ. Снижение уровня РАРР-А при хромосомных аномалиях плода наиболее выражено на 10–11-й неделе беременности.

Таблица 9-50. Значения медиан концентрации РАРР-А в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития

Срок беременности, нед	Медиана концентрации РАРР-А, мг/л
8	1,86
9	3,07
10	5,56
11	9,86
12	14,5
13	23,4
14	29,1

Ещё более резкое снижение концентрации РАРР-А в сыворотке крови беременной наблюдают при наличии у плода синдрома Корнелии де Ланге, при котором, как и при трисомиях по аутосомам, наблюдают множественные дисплазии, пороки развития, задержку психомоторного и физического развития.

Другим независимым патогномичным симптомом анеуплоидии плода в конце I триместра беременности является утолщение затылочной складки, которое выявляют при ультразвуковом исследовании, однако визуализация этой формы локального отёка мягких тканей достаточно сложна и субъективна даже при использовании современных моделей сканеров, обладающих большой разрешающей способностью. Следует отметить, что ранняя верификация трисомий плода после ультразвукового или биохимического скрининга и последующего кариотипирования цитотрофобласта, полученного при хорионбиопсии, позволяет прерывать беременность уже в I триместре. Во II триместре верификация анеуплоидии плода проводится посредством кариотипирования фибробластоподобных клеток из амниотической жидкости.

СВОБОДНАЯ β -СУБЪЕДИНИЦА ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

ХГ — гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 46 000, состоящий из двух субъединиц — альфа и бета. Белок секретируется клетками трофобласта. ХГ выявляют в сыворотке крови беременной на 8–12-й день после оплодотворения. Его концентрация быстро нарастает в течение I триместра, удваиваясь каждые 2–3 дня. Максимум концентрации приходится на 8–10-е недели, после она начинает снижаться и в течение второй половины беременности остаётся более или менее стабильной.

Физиологическая роль ХГ заключается в стимуляции синтеза прогестерона жёлтым телом на ранних стадиях беременности, считается также, что ХГ стимулирует синтез тестостерона мужскими половыми железами плода и оказывает воздействие на кору надпочечников эмбриона.

Кроме целых молекул ХГ в периферической крови могут циркулировать в меньшем количестве свободные α - и β -субъединицы. Активный синтез ХГ продолжается до 9–10-й недели беременности (время окончательного формирования плаценты). В дальнейшем концентрация гормона в крови и, соответственно, в моче снижается и остаётся постоянной до конца беременности (табл. 9-51).

Таблица 9-51. Концентрация ХГ в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности, нед	Медиана, МЕ/л	Референтные величины, МЕ/л
1–2	150	50–300
3–4	2000	1500–5000
4–5	20000	10000–30000
5–6	50000	20000–100000
6–7	100000	50000–200000
7–8	70000	20000–200000
8–9	65000	20000–100000
9–10	60000	20000–95000
10–11	55000	20000–95000
11–12	45000	20000–90000
13–14	35000	15000–60000
15–25	22000	10000–35000
26–37	28000	10000–60000

В I триместре соотношение свободного β -ХГ и ХГ составляет 1–4%, а во II и III триместре — менее 1%. При наличии хромосомных aberrаций у плода уровень свободного β -ХГ повышается быстрее, чем концентрация общего ХГ, поэтому определение β -ХГ предпочтительнее для пренатального скрининга в I триместре беременности (оптимально на 9–11-й неделе). Значения медиан концентрации β -ХГ в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития в I и II триместре беременности приведены в табл. 9-52.

Таблица 9-52. Значения медиан концентрации β -ХГ в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития в I и II триместре беременности

Срок беременности, нед	Медиана концентрации β -ХГ, нг/мл
10	41,5
11	34,6
12	32,7
13	28,7
15	14,1
16	11,0
17	10,5
18	9,4
19	6,8
20	4,7

При оценке результатов исследования следует учитывать, что ряд препаратов (синтетические гестагены), широко применяемых для лечения невынашивания беременности, активируют синтез β -ХГ. При многоплодной беременности содержание β -ХГ в крови повышается пропорционально количеству плодов.

ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Повышенный уровень ХГ в сыворотке крови обнаруживают уже на 8–9-й день после зачатия. В течение I триместра беременности концентрация ХГ быстро повышается, удваиваясь каждые 2–3 сут. В дальнейшем нарастание уровня ХГ замедляется, достигая максимума на 8–10-й нед беременности, после чего начинает снижаться и в течение второй половины беременности остаётся относительно постоянной.

Во II триместре беременности, при наличии у плода синдрома Дауна, концентрация ХГ в крови беременной повышена, а АФП понижена. С учётом этого исследование на АФП и ХГ используют в качестве метода массового пренатального скрининга во II триместре беременности. Значения медиан концентрации ХГ в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития во II триместре приведены в табл. 9-53.

Таблица 9-53. Значения медиан концентрации ХГ в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития во II и III триместре

Срок беременности, нед	Медианы для ХГ, МЕ/л
14	63 900
14–15	58 200
15	43 600
15–16	38 090
16	37 000
16–17	35 000
17	34 600
17–18	34 000
18	33 400
18–19	29 100
19	26 800
19–20	23 600
20	20 400
20–21	20 000
21	19 500

При синдроме Дауна уровень ХГ повышен (2,0 МоМ и выше), при болезни Эдвардса — снижен (0,7МоМ). Осложнения в III триместре беременности чаще всего возникают при повышенном содержании ХГ.

α -ФЕТОПРОТЕИН В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Во II триместре беременности, при наличии у плода синдрома Дауна, концентрация АФП в сыворотке крови беременной понижена, а концентрация

ХГ повышена. С учётом этого, исследование на АФП и ХГ используют в качестве метода массового пренатального обследования беременных, с помощью которого можно выделить группу высокого риска по наличию у плода пороков развития или синдрома Дауна. Значения медиан концентрации АФП в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития во II триместре приведены в табл. 9-54.

Таблица 9-54. Значения медиан концентрации АФП в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития во II триместре

Срок беременности	Медианы для АФП, МЕ/мл
15	32
16	34
17	36
18	40
19	45
20	49

Основные наследственные заболевания, при которых выявляют изменения концентрации АФП в крови, представлены в табл. 9-55.

Таблица 9-55. Наследственные заболевания, сопровождающиеся изменением концентрации АФП

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Пороки развития нервного канала плода Гидроцефалия плода Врождённая атрезия пищевода Тетрада Фалло Липоидный нефроз плода	Синдром Дауна

СВОБОДНЫЙ ЭСТРИОЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Эстриол — главный стероидный гормон, синтезируемый плацентой. На первой стадии синтеза, которая происходит в эмбрионе, ХС, образующийся *de novo* либо поступающий из крови беременной, превращается в прегненолон, который сульфатируется корой надпочечников плода в ДГЭАС, далее в печени плода превращается в α -гидроксид-ДГЭАС, а затем в эстриол в плаценте. Как правило, содержание эстриола в крови беременной коррелирует с активностью надпочечников плода. Эстриол проникает в кровотоки беременной, где можно определить концентрацию его неконъюгированной формы. При нормально развивающейся беременности продукция эстриола повышается в соответствии с увеличением срока беременности и ростом плода (табл. 9-56).

При патологии (выраженные пороки развития ЦНС у плода, врождённые пороки сердца, синдром Дауна, задержка роста плода, гипоплазия надпочечников плода, внутриутробная смерть плода) концентрация свободного эстриола в сыворотке крови беременной снижается.

При синдроме Дауна и Эдвардса концентрация свободного эстриола обычно составляет 0,7 МоМ.

Таблица 9-56. Концентрация эстриола в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности, нед	Медиана, нмоль/л	Референтные величины, нмоль/л
6–7	1,2	0,6–2,5
8–9	1,6	0,8–3,5
10–12	4	2,3–8,5
13–14	8	5,7–15
15–16	10	5,4–21
17–18	12	6,6–25
19–20	15	7,5–28
21–22	24	12–41
23–24	28	18,2–51
25–26	31	20–60
27–28	32	21–63,5
29–30	35	20–68
31–32	38	19,5–70
33–34	43	23–81
35–36	52	25–101
37–38	64	30–112
39–40	65	35–111

Значения медиан концентрации свободного эстриола в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития во II триместре приведены в табл. 9-57.

Таблица 9-57. Значения медиан концентрации свободного эстриола в сыворотке крови для скрининга врождённых пороков развития во II триместре беременности

Срок беременности	Медианы для свободного эстриола, нмоль/л
15	4,3
16	4,8
17	5,5
18	6,4
19	7,1
20	8,2

Постнатальная диагностика врождённых заболеваний

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН В КРОВИ НОВОРОЖДЁННЫХ (ТЕСТ НА ВРОЖДЁННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ)

Врождённый гипотиреоз может быть обусловлен аплазией или гипоплазией щитовидной железы у новорождённых, дефицитом ферментов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов, а также дефицитом или избытком йода во время внутриутробного развития. Причиной может быть и действие радионуклидов йода, так как с 10–12 нед внутриутробного раз-

вития щитовидная железа плода начинает накапливать йод. Клинические проявления врождённого гипотиреоза включают большую массу тела новорождённого; отёчность кистей, стоп, лица, плотную кожу; гипотермию; слабый сосательный рефлекс; интенсивную прибавку массы тела.

Референтные величины ТТГ в крови новорождённых представлены в табл. 9-58.

Таблица 9-58. Референтные величины концентрации ТТГ в крови у новорождённых

Возраст	Уровень неонатального ТТГ, мЕд/л
Новорождённый	<20
1-й день	11,6–35,9
2-й день	8,3–19,8
3-й день	1,0–10,9
4–6-й день	1,2–5,8

При подозрении на врождённый гипотиреоз определение ТТГ проводят на 4–5-й день после рождения. Повышение уровня ТТГ считают показанием к лечению тиреоидными гормонами. Лечение начинают не позднее 5–17-го дня после рождения. Адекватность дозы препаратов контролируют по концентрации cT_4 и ТТГ.

Если гипотиреоз сочетается с хронической недостаточностью коры надпочечников, необходимы коррекция состояния кортикостероидами и осторожный подбор доз тиреоидных гормонов во избежание надпочечникового криза.

17 α -ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН В КРОВИ У НОВОРОЖДЁННЫХ (ТЕСТ НА ВРОЖДЁННЫЙ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

17-ГПГ служит субстратом для синтеза кортизола в коре надпочечников. При врождённой гиперплазии коры надпочечников или АГС в результате мутаций в генах, ответственных за синтез различных ферментов определённых этапов стероидогенеза, содержание 17-ГПГ в крови плода, амниотической жидкости и крови беременной возрастает. В связи с этим исследование 17-ГПГ можно использовать как для пренатальной, так и постнатальной диагностики заболеваний плода. При физиологической беременности концентрация 17-ГПГ в крови беременной не превышает 14 нмоль/л (табл. 9-59).

Таблица 9-59. Концентрация 17-ГПГ в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности	Референтные величины	
	нг/дл	нмоль/л
I триместр	93,3–144,3	2,8–4,3
II триместр	203,3–470	6,1–14,1
III триместр	203,3–466,7	6,1–14

При врождённой гиперплазии коры надпочечников у плода уже в I триместре в крови беременной отмечают повышение концентрации 17-ГПГ

в среднем до 12 нмоль/л (3–30 нмоль/л). В II триместре содержание 17-ГПГ достигает 25 нмоль/л (20–35 нмоль/л), в III триместре — 35 нмоль/л (в амниотической жидкости — до 50 нмоль/л).

При подозрении на врождённый АГС исследуют концентрацию 17-ГПГ в крови из пуповины (или полученную в первые 3 дня после рождения). Референтные величины 17-ГПГ в крови новорождённых приведены в табл. 9-60.

Таблица 9-60. Референтные величины концентрации 17-ГПГ в крови новорождённых

Возраст	Референтные величины	
	нг/мл	нмоль/л
Кровь из пуповины	9–50	27,3–151,5
Недоношенные	0,26–5,68	0,8–17,0
Новорождённые первые 3 дня	0,07–0,77	0,2–2,3

Врождённая гиперплазия надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы, сопровождается повышением концентрации 17-ГПГ в крови до 40–220 нг/мл, при дефиците 11 β -гидроксилазы повышение менее выражено. Более подробно о диагностике АГС см. в разделе «Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы».

ИММУНОРЕАКТИВНЫЙ ТРИПСИН В КРОВИ У НОВОРОЖДЁННЫХ (ТЕСТ НА ВРОЖДЁННЫЙ МУКОВИСЦИДОЗ)

Кистозный фиброз (муковисцидоз) — довольно распространённое заболевание. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу, его выявляют у 1 из 1500–2500 новорождённых. В связи с ранней диагностикой и эффективным лечением в настоящее время болезнь уже не считается присущей лишь детскому и юношескому возрасту. По мере совершенствования методов лечения и диагностики все большее количество больных достигают зрелого возраста. В настоящее время 50% больных доживают до 25 лет. Основной метод ранней постнатальной диагностики муковисцидоза — определение концентрации трипсина в сыворотке крови новорождённых. Референтные величины иммунореактивного трипсина (IRT) в сыворотке крови приведены в табл. 9-61 [Тиц Н., 1997].

Таблица 9-61. Референтные величины концентрации иммунореактивного трипсина в сыворотке крови

Возраст	Иммунореактивный трипсин, мкг/л
Кровь из пуповины	23,3 $\pm$ 1,9
0–6 мес	31,3 $\pm$ 5,4
6–12 мес	37,1 $\pm$ 6,9
1–3 года	29,8 $\pm$ 1,8
3–5 лет	28,3 $\pm$ 3,2
5–7 лет	35,7 $\pm$ 3,6
7–10 лет	34,9 $\pm$ 2,2
Взрослые	33,3 $\pm$ 11,1

Повышение концентрации трипсина в сыворотке крови детей в первые несколько недель после рождения свидетельствует о наличии муковисцидоза, в связи с чем определение этого показателя считают эффективным методом скрининга. По мере прогрессирования болезни и развития истинной недостаточности поджелудочной железы концентрация трипсина в сыворотке крови снижается.

ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ НА ФЕНИЛКЕТОНЕМИЮ

Референтные величины концентрации фенилкетонов в крови у детей — до 121 мкмоль/л (до 2 мг%).

Нарушение метаболизма фенилаланина относится к весьма распространённым врождённым расстройствам метаболизма. Вследствие дефекта гена фенилаланин гидроксилазы (ФАГ-ген) развивается недостаточность фермента, и как следствие наступает блок в нормальном превращении фенилаланина в аминокислоту тирозин. Количество фенилаланина в организме накапливается, и концентрация его в крови увеличивается в 10–100 раз. Далее он превращается в фенилпировиноградную кислоту, оказывающую токсическое воздействие на нервную систему. В связи с этим большое значение имеет ранняя диагностика этого заболевания, так как длительное существование фенилкетонемии приводит к нарушению умственного развития ребёнка. Накопление фенилаланина в организме происходит постепенно и клиническая картина развивается медленно.

Исследование крови проводят в течение ближайших 48 ч (2–5 дней), после того как новорождённый получил молоко (источник фенилаланина). На чашку с питательной средой, засеянной бактериями фенилаланин-зависимого штамма *Bacillus subtilis*, накладывают диск из фильтровальной бумаги, смоченной несколькими каплями капиллярной крови, и контрольные диски, содержащие разное количество фенилаланина. Зона роста бактерий вокруг диска, смоченного кровью, пропорциональна концентрации фенилаланина в крови новорождённого.

Помимо дефекта фенилаланин гидроксилазы к гиперфенилаланинемии может приводить транзиторная тирозинемия новорождённых, которая, вероятно, возникает в результате неадекватного метаболизма тирозина. Основные типы гиперфенилаланинемии представлены в табл. 9-62.

Таблица 9-62. Типы гиперфенилаланинемии

Тип	Концентрация фенилаланина в крови, мг%	Дефектный фермент	Лечение
Классическая фенилкетонурия	>20	Фенилаланин гидроксилаза	Диета
Атипичная фенилкетонурия	12–20	Фенилаланин гидроксилаза	Диета
Персистирующая лёгкая гиперфенилаланинемия	2–12	Фенилаланин гидроксилаза	Диета
Транзиторная гиперфенилаланинемия	2–20	Неизвестен	Нет

Транзиторная тирозинемия	2–12	Недостаточность β-гидроксифенил-пируват диоксигеназы (и др.) Вторичная в результате недостатка витамина С	Витамин С, смеси с низким содержанием белка
Недостаточность дигидроптеридин редуктазы	12–20	Дигидроптеридин редуктаза	Допа, гидрокситриптофан
Дефекты синтеза биоптеина	12–20	Дигидроптеридин-синтетаза	Допа, гидрокситриптофан

Основа лечения пациентов с недостаточностью фенилаланин гидроксилазы — ограничения фенилаланина в диете. При адекватно подобранной диете концентрация фенилаланина в крови не должна превышать верхний нормальный уровень или быть слегка ниже нормы.

У пациентов с транзиторной тирозинемией диета подбирается таким образом, чтобы концентрация тирозина в крови находилась в пределах между 0,5 и 1 мг% [Prieto J. et al., 1992].

ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ НА ГАЛАКТОЗЕМИЮ

Референтные величины концентрации галактозы в крови у новорождённых — 0–1,11 ммоль/л (0–20 мг%), в более старшем возрасте — ниже 0,28 ммоль/л (5 мг%).

В основе галактоземии лежит недостаточность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы (классическая галактоземия) или, реже, галактокиназы или галактозоэпимеразы.

Для скрининга на галактоземию применяют метод ингибирования роста бактерий. Исследование проводят у новорождённых, для чего берут кровь из пуповины или из пальца на фильтровальную бумагу. Ингибирование роста бактерий прямо пропорционально концентрации галактозы в крови (в норме ингибирования роста не происходит).

При количественном определении исследуют сыворотку крови или мочу. При наличии заболевания концентрация галактозы в крови может повышаться до 11,25 ммоль/л (300 мг%). Количественное определение галактозы в крови имеет важное значение для оценки адекватности подбора диеты больному. При правильно подобранной диете уровень галактозы в крови не должен превышать 0,15 ммоль/л (4 мг%). У здоровых новорождённых концентрация галактозы в моче ниже 3,33 ммоль/сут (60 мг/сут), впоследствии — ниже 0,08 ммоль/сут (14 мг/сут). У больных галактоземией содержание галактозы в моче составляет 18,75–75 ммоль/л (500–2000 мг%).

В настоящее время имеются диагностические наборы, позволяющие количественно определять активность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы в эритроцитах. Это исследование не только позволяет установить наличие недостаточности фермента, но и выявить гетерозиготных носителей дефектного гена.

Концентрация галактозы в крови также может повышаться при заболеваниях печени, гипертиреозе, нарушении пищеварения.

Глава 10

Генетические исследования

В последние годы прослеживается увеличение доли наследственных болезней в общей структуре заболеваний. В связи с этим возрастает роль генетических исследований в практической медицине. Без знания медицинской генетики невозможно эффективно проводить диагностику, лечение и профилактику наследственных и врождённых заболеваний.

Наследственная предрасположенность, вероятно, присуща практически всем заболеваниям, но степень её значительно варьирует. Если рассматривать роль наследственных факторов в возникновении различных заболеваний, то можно выделить следующие их группы.

- Заболевания, происхождение которых полностью определяется генетическими факторами (воздействием патологического гена); к этой группе относятся моногенные болезни, наследование которых подчиняется основным правилам законов Менделя (менделирующие заболевания), а воздействие внешней среды может оказывать влияние лишь на интенсивность тех или иных проявлений патологического процесса (на его симптоматику).
- Болезни, возникновение которых определяется в основном воздействием внешней среды (инфекции, травмы и т.п.); наследственность может лишь влиять на некоторые количественные характеристики реакции организма, определять особенности течения патологического процесса.
- Заболевания, при которых наследственность является причинным фактором, но для его проявления необходимы определённые воздействия внешней среды, их наследование не подчиняется законам Менделя (неменделирующие заболевания); они получили название мультифакториальных.

Наследственные заболевания

Развитие каждого индивида — результат взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов. Набор генов человека устанавливается при оплодотворении и затем вместе с факторами внешней среды определяет особенности развития. Совокупность генов организма получила название генома. Геном в целом весьма стабилен, но под влиянием меняющихся условий внешней среды в нём могут происходить изменения — мутации.

Основные единицы наследственности — гены (участки молекулы ДНК). Механизм передачи наследственной информации основан на способности ДНК к самоудвоению (репликации). ДНК содержит генетический код (система записи информации о расположении аминокислот в белках с помощью последовательности расположения нуклеотидов в ДНК и информационной РНК), который определяет развитие и метаболизм клеток. Гены расположены в хромосомах, структурных элементах ядра клетки, содержащих ДНК. Место, занимаемое геном, называется локусом. Моногенные

заболевания — монолокусные, полигенные болезни (мультифакториальные) — мультилокусные.

Хромосомы (видимые в световом микроскопе палочковидные структуры в ядрах клеток) состоят из многих тысяч генов. У человека каждая соматическая, то есть не половая, клетка содержит 46 хромосом, представленных 23 парами. Одна из пар — половые хромосомы (X и Y) — определяет пол индивида. В ядрах соматических клеток у женщин присутствуют две хромосомы X, у мужчин — одна хромосома X и одна хромосома Y. Половые хромосомы мужчин гетерологичны: хромосома X больше, в ней содержится множество генов, отвечающих как за определение пола, так и за другие признаки организма; хромосома Y маленькая, имеет отличающуюся от хромосомы X форму и несёт главным образом гены, детерминирующие мужской пол. Клетки содержат 22 пары аутосом. Аутосомные хромосомы человека разделяют на 7 групп: A (1-, 2-, 3-я пары хромосом), B (4-, 5-я пары), C (6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-я пары, а также хромосома X, по размерам сходная с хромосомами 6 и 7), D (13-, 14-, 15-я пары), E (16-, 17-, 18-я пары), F (19-, 20-я пары), G (21-, 22-я пары и хромосома Y).

Гены расположены вдоль хромосом линейно, причём каждый ген занимает строго определённое место (локус). Гены, занимающие гомологичные локусы, называются аллельными. Каждый человек имеет по два аллеля одного и того же гена: по одному на каждой хромосоме каждой пары, за исключением большинства генов на хромосомах X и Y у мужчин. В тех случаях, когда в гомологичных участках хромосомы присутствуют одинаковые аллели, говорят о гомозиготности, когда же в них содержатся разные аллели одного и того же гена, то принято говорить о гетерозиготности по данному гену. Если ген (аллель) проявляет свой эффект, присутствуя только в одной хромосоме, он называется доминантным. Рецессивный ген проявляется только в том случае, если он присутствует у обоих членов хромосомной пары (или в единственной хромосоме X у мужчин или у женщин с генотипом X0). Ген (и соответствующий ему признак) называется X-сцепленным, если он локализуется в хромосоме X. Все остальные гены называются аутосомными.

Различают доминантный и рецессивный тип наследования. При доминантном наследовании признак проявляется как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состояниях. При рецессивном наследовании фенотипические (совокупность внешних и внутренних признаков организма) проявления наблюдают только в гомозиготном состоянии, в то время как при гетерозиготности они отсутствуют. Возможен также сцепленный с полом доминантный или рецессивный тип наследования; таким образом наследуются признаки, связанные с генами, локализованными в половых хромосомах.

При доминантно-наследуемых заболеваниях обычно поражаются несколько поколений одной семьи. При рецессивном наследовании в семье может длительно существовать скрытое гетерозиготное носительство мутантного гена, в связи с чем больные дети могут рождаться у здоровых родителей или даже в семьях, в которых в нескольких поколениях данное заболевание отсутствовало.

В основе наследственных болезней лежат мутации генов. Понимание мутаций невозможно без современного понимания термина «геном». В настоящее время геном рассматривается как мультигеномная симбиотическая

конструкция, состоящая из облигатных и факультативных элементов. Основу облигатных элементов составляют структурные локусы (гены), количество и расположение которых в геноме достаточно постоянны. На долю структурных генов приходится приблизительно 10–15% генома. Понятие «ген» включает транскрибируемую область: экзоны (собственно кодирующий участок) и интроны (некодирующий, разделяющий экзоны участок); и фланкирующие последовательности — лидерная, предшествующая началу гена, и хвостовая нетранслируемая область. Факультативные элементы (85–90% от всего генома) представляют собой ДНК, которая не несёт информации об аминокислотной последовательности белков и не является строго обязательной. Эта ДНК может участвовать в регуляции экспрессии генов, выполнять структурные функции, повышать точность гомологичного спаривания и рекомбинации, способствовать успешной репликации ДНК. Участие факультативных элементов в наследственной передаче признаков и формировании мутационной изменчивости в настоящее время доказано. Такое сложное строение генома определяет разнообразие генных мутаций.

В самом широком смысле мутация — устойчивое, передаваемое по наследству изменение в ДНК. Мутации могут сопровождаться видимыми при микроскопии изменениями структуры хромосом: делеция — выпадение участка хромосомы; дупликация — удвоение участка хромосомы, инсерция (инверсия) — разрыв участка хромосомы, поворот его на 180° и прикрепление к месту разрыва; транслокация — отрыв участка одной хромосомы и прикрепление его к другой. Такие мутации обладают наибольшим повреждающим действием. В других случаях мутации могут заключаться в замене одного из пуриновых или пиримидиновых нуклеотидов единичного гена (точечные мутации). К таким мутациям относятся: миссенс-мутации (мутации с изменением смысла) — замена нуклеотидов в кодонах с фенотипическими проявлениями; нонсенс-мутации (бессмысленные) — замены нуклеотидов, при которых образуются терминирующие кодоны, в результате синтез кодируемого геном белка преждевременно обрывается; сплайс-синговые мутации — замены нуклеотидов на стыке экзонов и интронов, что приводит к синтезу удлинённых молекул белка.

Относительно недавно выявлен новый класс мутаций — динамические мутации или мутации экспансии, связанные с нестабильностью количества тринуклеотидных повторов в функционально значимых частях генов. Многие тринуклеотидные повторы, локализованные в транскрибируемых или регуляторных областях генов, характеризуются высоким уровнем популяционной изменчивости, в пределах которого не наблюдается фенотипических нарушений (то есть болезнь не развивается). Болезнь развивается лишь тогда, когда количество повторов в этих сайтах превосходит определённый критический уровень. Такие мутации не наследуются в соответствии с законом Менделя.

Таким образом, наследственные болезни — это болезни, обусловленные повреждениями генома клетки, которые могут затрагивать весь геном, отдельные хромосомы и вызывать хромосомные болезни, или затрагивать отдельные гены и быть причиной генных болезней.

Все наследственные болезни принято разделять на три большие группы [Беркоу Р., 1997]:

- моногенные;

- полигенные, или мультифакториальные, при которых мутации нескольких генов и негенетические факторы взаимодействуют;
- хромосомные нарушения, или аномалии в структуре или количестве хромосом.

Заболевания, относящиеся к двум первым группам, часто называют генетическими, а к третьей — хромосомными болезнями (табл. 10-1).

Таблица 10-1. Классификация наследственных заболеваний

Хромосомные	Моногенные	Мультифакториальные (полигенные)
Аномалии количества Половых хромосом: – синдром Шерешевского–Тернера; – синдром Кляйнфельтера; – синдром трисомии X; – синдром 47, XYY Аутосом: – болезнь Дауна; – синдром Эдвардса; – синдром Патау; – частичная трисомия 22 Структурные аномалии хромосом: – синдром «кошачьего крика»; – синдром 4p-делеции; – синдромы микроделеций соседних генов	Аутосомно-доминантные: – синдром Марфана; – болезнь фон Виллебранда; – анемия Минковского–Шоффара и др Аутосомно-рецессивные: – фенилкетонурия; – галактоземия; – муковисцидоз и др. X-сцепленные рецессивные: – гемофилия А и В; – миопатия Дюшена; - и др. X-сцепленные доминантные: – витамин D-резистентный рахит; – коричневая окраска эмали зубов и др.	ЦНС: некоторые формы эпилепсии, шизофрения и др. Сердечно-сосудистой системы: ревматизм, гипертоническая болезнь, атеросклероз и др. Кожи: atopический дерматит, псориаз и др. Дыхательной системы: бронхиальная астма, аллергический альвеолит и др. Мочевой системы: мочекаменная болезнь, энурез и др. Пищеварительной системы: язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит и др.

Хромосомные болезни могут быть обусловлены количественными аномалиями хромосом (геномные мутации), а также структурными аномалиями хромосом (хромосомные аберрации). Клинически почти все хромосомные болезни проявляются нарушением интеллектуального развития и множественными врождёнными пороками, часто несовместимыми с жизнью.

Моногенные болезни развиваются вследствие повреждения отдельных генов. К моногенным болезням относятся большинство наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, галактоземия, мукополисахаридозы, муковисцидоз, АГС, гликогенозы и др.). Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и по типу наследования могут быть разделены на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с хромосомой X.

Мультифакториальные болезни являются полигенными, для их развития необходимо влияние определённых факторов внешней среды. Общие признаки мультифакториальных заболеваний следующие.

- Высокая частота среди населения.

- Выраженный клинический полиморфизм.
- Сходство клинических проявлений у пробанда и ближайших родственников.
- Возрастные и половые различия.
- Более раннее начало и некоторое усиление клинических проявлений в нисходящих поколениях.
- Вариабельная терапевтическая эффективность ЛС.
- Сходство клинических и других проявлений болезни у ближайших родственников и пробанда (коэффициент наследуемости для мультифакториальных заболеваний превышает 50–60%).
- Несоответствие закономерностей наследования законам Менделя.

Для клинической практики важно понимать сущность термина «врождённые пороки развития», которые могут быть одиночными или множественными, наследственными или спорадическими. К наследственным болезням нельзя отнести те врождённые заболевания, которые возникают в критические периоды эмбриогенеза под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (физических, химических, биологических и др.) и не передаются по наследству. Примером такой патологии могут быть врождённые пороки сердца, которые часто обусловлены патологическими воздействиями в период закладки сердца (I триместр беременности), например вирусной инфекцией, тропной к тканям формирующегося сердца; алкогольный синдром плода, аномалии развития конечностей, ушных раковин, почек, пищеварительного тракта и др. В таких случаях генетические факторы формируют только наследственную предрасположенность или повышенную восприимчивость к действию определённых факторов внешней среды. По данным ВОЗ аномалии развития присутствуют у 2,5% всех новорождённых; 1,5% из них обусловлены действием неблагоприятных экзогенных факторов во время беременности, остальные имеют преимущественно генетическую природу. Разграничение наследственных и врождённых заболеваний, которые не передаются по наследству, имеет очень важное практическое значение для прогнозирования потомства в данной семье.

Методы диагностики наследственных заболеваний

В настоящее время практическая медицина имеет целый арсенал диагностических методов, позволяющих с определённой вероятностью выявлять наследственные заболевания. Диагностическая чувствительность и специфичность этих методов различна — одни позволяют только предположить наличие заболевания, другие с большой точностью выявляют мутации, лежащие в основе болезни или определяющие особенности её течения.

Цитогенетические методы

Цитогенетические методы исследования применяют для диагностики хромосомных болезней. Они включают:

- исследования полового хроматина — определение X- и Y-хроматина;
- кариотипирование (кариотип — совокупность хромосом клетки) — определение количества и структуры хромосом с целью диагностики хромосомных болезней (геномных мутаций и хромосомных aberrаций).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ X- И Y-ХРОМАТИНА

Определение X- и Y-хроматина часто называют методом экспресс-диагностики пола. Исследуют клетки слизистой оболочки ротовой полости, вагинального эпителия или волосяной луковицы. В ядрах клеток женщин в диплоидном наборе присутствуют две хромосомы X, одна из которых полностью инактивирована (спирализована, плотно упакована) уже на ранних этапах эмбрионального развития и видна в виде глыбки гетерохроматина, прикреплённого к оболочке ядра. Инактивированная хромосома X называется половым хроматином или тельцем Барра. Для выявления полового X-хроматина (тельца Барра) в ядрах клеток мазки окрашивают ацетарсеином и препараты просматривают с помощью обычного светового микроскопа. В норме у женщин обнаруживают одну глыбку X-хроматина, а у мужчин её нет.

Для выявления мужского Y-полового хроматина (F-тельце) мазки окрашивают акрихином и просматривают с помощью люминисцентного микроскопа. Y-хроматин выявляют в виде сильно светящейся точки, по величине и интенсивности свечения отличающейся от остальных хромоцентров. Он обнаруживается в ядрах клеток мужского организма.

Отсутствие тельца Барра у женщин свидетельствует о хромосомном заболевании — синдроме Шерешевского–Тернера (кариотип 45, X0). Присутствие у мужчин тельца Барра свидетельствует о синдроме Клайнфельтера (кариотип 47, XXY).

Определение X- и Y-хроматина — скрининговый метод, окончательный диагноз хромосомной болезни ставят только после исследования кариотипа.

КАРИОТИПИРОВАНИЕ

Для изучения хромосом чаще всего используют препараты кратковременной культуры крови, а также клетки костного мозга и культуры фибробластов. Доставленную в лабораторию кровь с антикоагулянтом подвергают центрифугированию для осаждения эритроцитов, а лейкоциты инкубируют в культуральной среде 2–3 дня. К образцу крови добавляют фитогемагглютинин, так как он ускоряет агглютинацию эритроцитов и стимулирует деление лимфоцитов. Наиболее подходящая фаза для исследования хромосом — метафаза митоза, поэтому для остановки деления лимфоцитов на этой стадии используют колхицин. Добавление этого препарата к культуре приводит к увеличению доли клеток, находящихся в метафазе, то есть в той стадии клеточного цикла, когда хромосомы видны лучше всего. Каждая хромосома реплицируется (производит свою копию) и после соответствующей окраски видна в виде двух хроматид, прикреплённых к центромере, или центральной перетяжке. Затем клетки обрабатывают гипотоническим раствором хлорида натрия, фиксируют и окрашивают.

Для окраски хромосом чаще используют краситель Романовского–Гимзы, 2% ацеткармин или 2% ацетарсеин. Они окрашивают хромосомы целиком, равномерно (рутинный метод) и могут быть использованы для выявления численных аномалий хромосом человека.

Для получения детальной картины структуры хромосом, идентификации (определения) отдельных хромосом или их сегментов используют различные способы дифференциального окрашивания. Наиболее часто применяют методы Гимза, а также G- и Q-бендинга. При микроскопии препа-

рата по длине хромосомы выявляется ряд окрашенных (гетерохроматин) и неокрашенных (эухроматин) полос. Характер поперечной исчерченности, получаемый при этом, позволяет идентифицировать каждую хромосому в наборе, так как чередование полос и их размеры строго индивидуальны и постоянны для каждой пары (рис. 10-1).

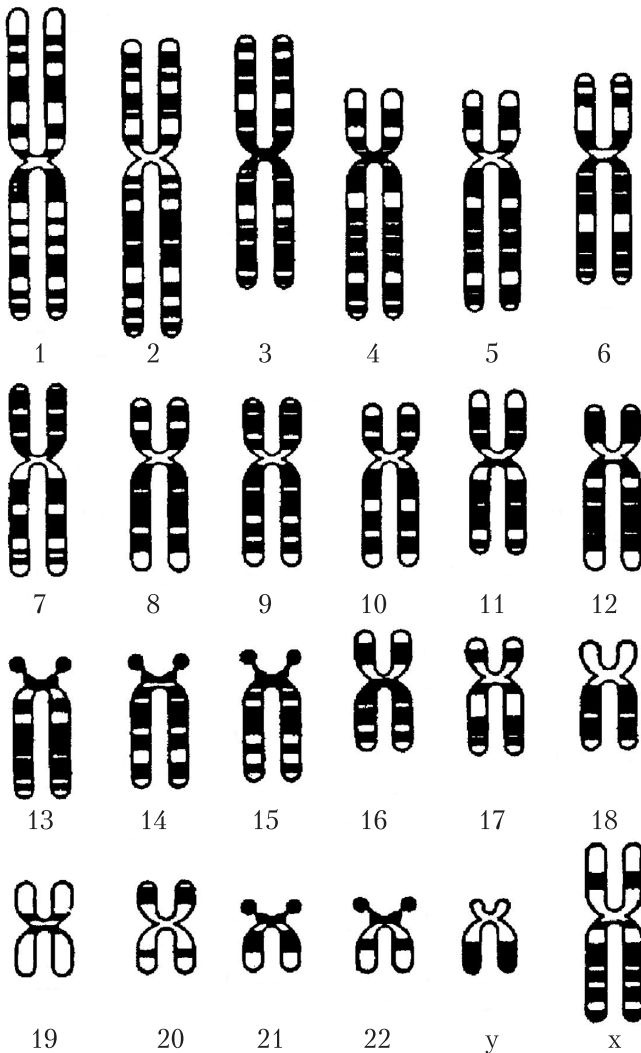


Рис. 10-1. Схематические карты хромосом человека при дифференциальной окраске

Метафазные пластинки отдельных клеток фотографируют. Из фотографий вырезают индивидуальные хромосомы и наклеивают их по порядку на лист бумаги; такая картина хромосом называется кариотипом.

Применение дополнительного окрашивания, а также новые методы получения хромосомных препаратов, позволяющих растягивать хромосомы в длину, значительно увеличивают точность цитогенетической диагностики.

Для описания кариотипа человека разработана специальная номенклатура. Нормальный кариотип мужчины и женщины обозначают как 46, XY и 46, XX соответственно. При синдроме Дауна, характеризующемся наличием дополнительной хромосомы 21 (трисомия 21), кариотип женщины описывают как 47, XX 21+, а мужчины — 47, XY, 21+. При наличии структурной аномалии хромосомы необходимо указать изменённое длинное или короткое плечо: буквой р обозначают короткое плечо, q — длинное плечо, t — транслокацию. Так, при делеции короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») женский кариотип описывают как 46, XX, 5p-. Мать ребёнка с транслокационным синдромом Дауна — носительница сбалансированной транслокации 14/21 имеет кариотип 45, XX, t(14q; 21q). Транслокационная хромосома образуется при слиянии длинных плеч хромосомы 14 и 21, короткие плечи при этом теряются.

Каждое плечо разделяется на районы, а они в свою очередь — на сегменты, и те и другие обозначают арабскими цифрами. Центромера хромосомы является исходным пунктом для отсчёта районов и сегментов.

Таким образом, для топографии хромосом используют четыре метки: номер хромосомы, символ плеча, номер района и номер сегмента в пределах данного района. Например, запись 6p21.3 означает, что речь идёт о хромосоме 6-й пары, её коротком плече, районе 21, сегменте 3. Существуют ещё дополнительные символы, в частности pter — конец короткого плеча, qter — конец длинного плеча.

Цитогенетический метод исследования позволяет обнаружить делеции и другие изменения в хромосомах только размером приблизительно в 1 млн оснований (нуклеотидов).

Биохимические и гормональные методы

Биохимические и гормональные методы исследования позволяют выявлять основные нарушения обмена веществ и синтеза различных гормонов, ассоциированные с наследственными заболеваниями.

Заболевания, в основе которых лежит нарушение обмена веществ, составляют значительную часть наследственной патологии (фенилкетонурия, галактоземия, алкаптонурия и др.). Все они, вследствие генетического дефекта синтеза определённого фермента, приводят к накоплению в крови больного промежуточных продуктов метаболизма. Биохимические методы исследований легко позволяют определить содержание этих метаболитов в организме и тем самым заподозрить наследственную патологию.

Клиническая генетика использует генетический полиморфизм ряда ферментов. Известно, что существуют различные формы одного и того же фермента, катализирующие одну же реакцию, но отличающиеся по своему молекулярному строению. Подобные формы получили название изоферментов. Обнаружение нескольких изоферментов одного и того же фермента свидетельствует о существовании нескольких аллелей данного энзима.

Иначе говоря, в однозначных локусах гомологичных хромосом представлены альтернативные состояния одного и того же гена, ответственного за синтез данного фермента. Возникают подобные изменения вследствие мутации. Структура изоферментов генетически детерминирована. Обнаружение в крови определённой формы изофермента или его отсутствие указывает на тот генетический дефект, который лежит в основе заболевания.

В составе α_2 -глобулинов сыворотки крови содержится белок гаптоглобин (Hr). С помощью электрофореза удаётся выделить несколько типов этого белка. Наиболее часто обнаруживают типы Hr 1-1, Hr 2-1, Hr 2-2, различающиеся электрофоретической подвижностью и количеством белковых компонентов. Типы гаптоглобина генетически детерминированы. Они кодируются геном, расположенным в хромосоме 16 (16q22). В настоящее время установлена связь между различными типами гаптоглобина и определёнными формами онкологических заболеваний.

Электрофоретический анализ ЛП с установлением типа ДЛП позволяет заподозрить тот или иной генетически обусловленный дефект, лежащий в основе нарушения обмена ЛП и приводящий к развитию раннего атеросклероза.

Исследование гормонов (17-ГПГ, ТТГ, ингибина, свободного эстриола и др.) также играет важную роль в диагностике генетических заболеваний. Наследственные дефекты, лежащие в основе блока синтеза и метаболизма различных гормонов, рассмотрены в главе 9 «Гормональные исследования».

Иммунологические методы

В последнее время в качестве иммунологического маркёра популяционной генетики стали рассматривать главный комплекс гистосовместимости — HLA (Human Leukocyte Antigens). Ag этой системы определяют иммунологически в лейкоцитах крови. Комплекс генов HLA компактно расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3). Локализация этой системы и протяжённость расположения её локусов на хромосоме позволили рассчитать, что комплекс составляет приблизительно 1/1000 генофонда организма. Ag гистосовместимости участвуют в регуляции иммунного ответа организма, в поддержании иммунного гомеостаза. Благодаря своему полиморфизму и компактности локализации Ag HLA приобрели большое значение в качестве генетического маркёра.

В настоящее время обнаружено более 200 аллелей этой системы, она является наиболее полиморфной и биологически значимой из генетических систем организма человека. Нарушения различных функций главного комплекса гистосовместимости способствуют развитию ряда заболеваний, в первую очередь аутоиммунных, онкологических, инфекционных.

В соответствии с расположением комплекса HLA в хромосоме 6 различают следующие локусы: D/DR, B, C, A (рис. 10-2). Сравнительно недавно обнаружены новые локусы G, E, H, F, их биологическую роль активно изучают в настоящее время. В главном комплексе гистосовместимости выделяют три класса Ag. Ag I класса кодируются локусами A, B, C. Новые локусы также относятся к этому классу. Ag II класса кодируются локусами DR, DP, DQ, DN, DO. Гены I и II классов кодируют трансплантационные Ag. Гены III класса кодируют компоненты комплемента (C2, C4a, C4b, Bf),

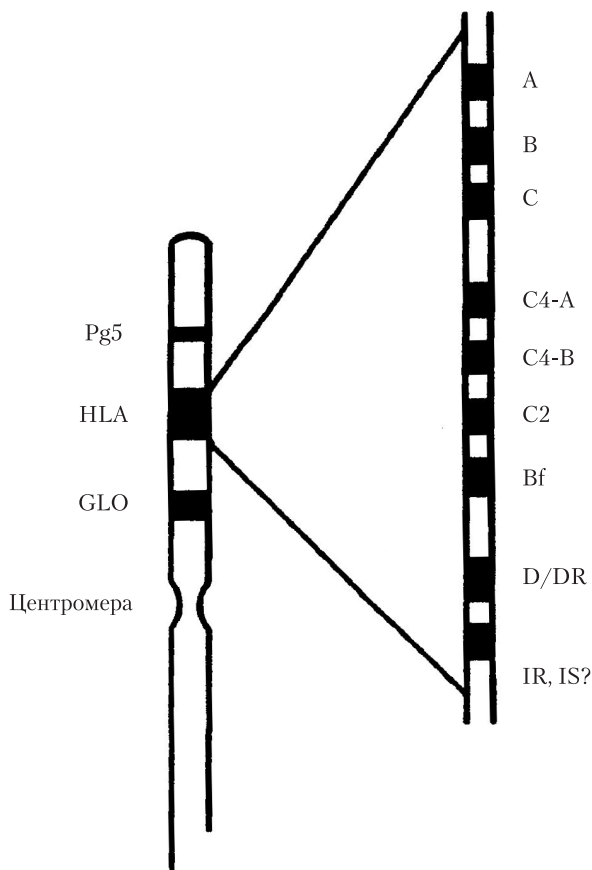


Рис. 10-2. Схема расположения локуса главного комплекса гистосовместимости на коротком плече хромосомы 6 человека

а также синтез изоформ ряда ферментов (фосфоглюкомутаза, гликоксилазы, пепсиногена-5, 21-гидроксилазы).

Наличие у человека ассоциированных с определённым заболеванием Ag позволяет предполагать повышенную предрасположенность к данной патологии, а при некоторых корреляциях, наоборот, устойчивость к ней.

Определение Ag системы HLA проводят на лимфоцитах, выделенных из периферической крови, с помощью гистотипирующих сывороток в микролимфоцитотоксической реакции или молекулярно-генетическими методами.

Установление ассоциативных связей между болезнями и Аг главного комплекса гистосовместимости позволяет:

- выделить группы повышенного риска развития болезни;
- определить её полиморфизм, то есть выявить группы больных с особенностями течения или патогенеза болезни; в этом же плане может проводиться анализ синтропии болезней, выяснение генетических предпосылок сочетания различных форм патологии; ассоциация с Аг, определяющими устойчивость к заболеваниям, позволяет выявлять лиц с пониженным риском возникновения данной патологии;
- проводить дифференциальную диагностику заболеваний;
- определять прогноз;
- выработать оптимальную тактику лечения.

В связи с тем, что для большинства болезней прямой связи с Аг главного комплекса гистосовместимости не прослеживается, для объяснения ассоциации между заболеваниями и Аг HLA была предложена теория «двух генов», согласно которой предполагается существование гена (генов) иммунного ответа (Iг-гена), тесно связанного с Аг HLA и генами, регулирующими иммунный ответ. Гены-протекторы определяют резистентность к заболеваниям, а гены-провокаторы — чувствительность к тем или иным болезням.

В табл. 10-2 приведены данные о связи между различными заболеваниями и наличием Аг главного комплекса гистосовместимости. Относительный риск заболевания для лиц с соответствующим генотипом рассчитывают по формуле: $x = [h_p \times (1 - h_c)] / [h_c \times (1 - h_p)]$, где h_p — частота признака у больных, а h_c — у лиц контрольной группы.

Относительный риск показывает величину ассоциации заболевания с определённым Аг/Аг системы HLA (даёт представление о том, во сколько раз выше риск возникновения заболевания при наличии Аг по сравнению с его отсутствием). Чем больше этот показатель у пациента, тем выше ассоциативная связь с заболеванием.

Таблица 10-2. Ассоциация болезней человека с HLA-Аг (частота гена,%) [Йегер Л., 1990; Фролькис А.В., 1995; Петрова М.А., 1997]

Заболевания	HLA	Контрольная группа, %	Больные, %	Относительный риск
Ревматология				
Анкилозирующий спондилит	B27	5–7	90–93	90–150
Синдром Райтера	B27	6–9	69–76	32–49,6
Артриты, обусловленные инфекциями:				
– Yersinia	B27		58–76	17,59
– Salmonella	B27		60–69	17,57
Артрит псориатический	B13		9–37	4,79
Ревматоидный артрит	Dw4	12–19	48–72	3,9–12,0
	DR4	20–32	70	4,9–9,33

Продолжение табл. 10-2

Синдром Бехчета СКВ	B5	13	48–86	7,4–16,4
	B5		11–34	1,83
	B8		19–48	2,11
	Bw15	6–10	21–40	5,1
	DR2	26,4	57,1	3,80
	DR3	22,2	46,4	2,90
Синдром Гужеро–Шёгрена	B8		38–58	3,15
	Dw3	26	69–87	19,0
Кардиология				
ИБС	B7	27,8	45,8	2,19
	B14	7,5	14,8	2,14
	B15	11,1	20,4	2,05
	Cw4	18,7	32,8	2,12
Гипертоническая болезнь	B18	10,4	22,6	2,52
	Aw19	12,6	28,3	2,74
Эндокринология				
Сахарный диабет типа 1	B8	32	52–55	2,1–2,5
	B18		5–59	1,65
	B15	12	18–36	1,89–3,9
	Dw3	26	48–50	2,9–3,8
	Dw4	19	42–49	3,5–3,9
	DR3	20	60	6,10
	DR3/DR4			33
Гипертиреоз	B8	21	35–49	2,34–3,5
	D3	26	61	4,4
	DR3	20	51	4,16
Подострый тиреоидит (де Кервена)	Bw35	13	63–73	16,81
	Dw1		33	2,1
Болезнь Аддисона	B8		20–80	3,88–6,4
	Dw3	26	70–76	8,8–10,5
Синдром Иценко–Кушинга	A1		49	2,45
Гастроэнтерология				
Пернициозная анемия	B7	19	26–52	1,7–3,1
	DR5	6	25	5,20
Атрофический гастрит	B7		37	2,55
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	A2	48,1	61,3	1,7
	A10	20,6	63,3	6,65
	B14	4,0	10,3	2,76
	B15	6,6	24,4	4,56
	B40	9,72	23,3	2,82

Продолжение табл. 10-2

Аутоиммунный гепатит	B8	16	37–68	2,8–4,1
	DR4	24	71	7,75
Носители HB _s Ag	Bw41		12	11,16
	B15		10–19	0,29
Дерматология				
Псориаз	Bw17	6–8	22–36	3,8–6,4
	B13	3–5	15–27	4,2–5,3
	Bw16	5	15	2,9
Герпетиформный дерматит	B8	27–29	62–63	4,00–4,6
	DR3	19	80	16,60
Склеродермия	B7	24	35	1,7
Пузырчатка	A10			3,1
Атопический дерматит	B13	6,86	21,28	3,67
	B27	9,94	25,53	3,11
	A10/B13	0,88	8,51	10,48
Экзема	A10	19,64	36,67	2,37
	B27	9,94	26,67	3,29
Крапивница и отёк Квинке	B13	6,86	21,21	3,65
	B5,8	1,42	12,12	9,57
	B5,35	0,71	6,06	9,02
Неврология				
Рассеянный склероз	A3	25	36–37	2,7–2,8
	B7	25–33	36–42	1,4–2,0
	Dw2	16–26	60–70	4,3–12,2
	DR2	35	51,2	1,95
	DR3	20	32,5	1,93
Миастения	B8	21–24	52–57	3,4–5,0
	A1	20–25	23–56	3,8
	DR3	26	50	2,5
Пульмонология		3,55	12,5	3,88
Бронхиальная астма	B21	4,62	12,5	2,95
(заболевшие в возрасте	B22	9,94	19,64	2,22
19–30 лет)	B27	12,31	37,5	4,27
	B35	0,11	5,36	51,4
	B27/35	0,47	7,14	16,2
Прочие заболевания				
Вазомоторный ринит	A3	26,98	52,38	2,98
	B17	7,57	28,57	4,88
	A3/10	2,72	23,83	11,18
	B7/17	0,47	9,52	22,28

Окончание табл. 10-2

Поллинозный риносинусит	A1	19,76	35,29	2,21
	B8	14,91	32,35	2,73
	B35	12,31	29,41	2,97
	B8/35	1,53	8,82	6,22
	A1/B35	2,39	14,71	7,04

Данные, приведённые в таблице 10-2, показывают, что наиболее сильные ассоциативные связи выявляются для болезней с полигенным или мультифакториальным типом наследования.

Таким образом, определение Ag главного комплекса гистосовместимости на клетках крови (лейкоцитах) позволяет выявить степень индивидуальной предрасположенности человека к определённому заболеванию, а в ряде случаев использовать результаты исследований для дифференциальной диагностики, оценки прогноза и выбора тактики лечения. Например, выявление Ag HLA-B27 используют в дифференциальной диагностике аутоиммунных болезней. Его обнаруживают у 90–93% пациентов европеоидной расы с анкилозирующим спондилитом и синдромом Райтера. У здоровых представителей этой расы Ag HLA-B27 выявляют всего в 5–7% случаев. Ag HLA-B27 часто обнаруживают при псориатическом артрите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, протекающих с сакроилеитом и спондилитом, увеите и реактивном артрите.

Молекулярно-генетические методы

Методы ДНК-технологии используют для выяснения локализации в той или иной хромосоме мутантного гена, ответственного за происхождение определённых форм наследственной патологии. Так как ген представляет собой участок ДНК, а мутация генов — повреждение первичной структуры ДНК (под мутацией понимают все изменения в последовательности ДНК, независимо от их локализации и влияния на жизнеспособность индивида), то, зондируя препараты метафазных хромосом больного с наследственным заболеванием, удаётся установить локализацию патологического гена. Методы молекулярной генетики создают возможности для диагностики болезней на уровне изменённой структуры ДНК, они позволяют выяснять локализацию наследственных нарушений. Молекулярно-генетические методы могут выявить мутации, связанные с заменой даже одного-единственного основания.

Важнейший этап идентификации гена — его выделение. ДНК может быть изолирована из любого типа тканей и клеток, содержащих ядра. Этапы выделения ДНК включают: быстрый лизис клеток, удаление с помощью центрифугирования фрагментов клеточных органелл и мембран, ферментативное разрушение белков и их экстрагирование из раствора с помощью фенола и хлороформа, концентрирование молекул ДНК путём преципитации в этаноле.

В генетических лабораториях ДНК чаще всего выделяют из лейкоцитов крови, для чего у пациента забирают 5–20 мл венозной крови в стерильную пробирку с раствором антикоагулянта (гепарин). Затем отделяют лейкоциты и проводят их обработку по изложенным выше этапам.

Следующий этап подготовки материала к исследованию — «разрезание» ДНК на фрагменты в участках со строго специфической последовательностью оснований, которое осуществляют с помощью бактериальных ферментов — рестрикционных эндонуклеаз (рестриктаз). Рестриктазы узнают специфические последовательности из 4–6, реже 8–12 нуклеотидов в двухцепочечной молекуле ДНК и разделяют её на фрагменты в местах локализации этих последовательностей, называемых сайтами рестрикции. Количество образующихся рестрикционных фрагментов ДНК определяется частотой встречаемости сайтов рестрикции, а размер фрагментов — характером распределения этих сайтов по длине исходной молекулы ДНК. Чем чаще расположены сайты рестрикции, тем короче фрагменты ДНК после рестрикции. В настоящее время известно более 500 различных типов рестриктаз бактериального происхождения, и каждый из этих ферментов узнаёт свою специфическую последовательность нуклеотидов. В дальнейшем сайты рестрикции могут быть использованы в качестве генетических маркёров ДНК. Образовавшиеся в результате рестрикции фрагменты ДНК могут быть упорядочены по длине путём электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле, а тем самым может быть определена их молекулярная масса. Обычно для выявления ДНК в геле используется специфическое окрашивание (чаще бромидом этидия) и просмотр геля в проходящем свете ультрафиолетовой области спектра. Места локализации ДНК имеют красную окраску. Однако у человека при обработке ДНК несколькими рестриктазами образуется так много фрагментов различной длины, что их не удаётся разделить с помощью электрофореза, то есть не удаётся визуально идентифицировать отдельные фрагменты ДНК на электрофореграмме (получают равномерное окрашивание по всей длине геля). Поэтому для идентификации нужных фрагментов ДНК в таком геле используют метод гибридизации с мечеными ДНК-зондами.

Любой одноцепочечный сегмент ДНК или РНК способен связываться (гибридизироваться) с комплементарной ему цепью, причём гуанин всегда связывается с цитозином, аденин с тиминном. Так происходит образование двухцепочечной молекулы. Если одноцепочечную копию клонированного гена пометить радиоактивной меткой, получится зонд. Зонд способен отыскивать комплементарный сегмент ДНК, который затем легко идентифицировать с помощью радиоавтографии. Радиоактивный зонд, добавленный к препарату растянутых хромосом, позволяет локализовать ген на определённой хромосоме: с помощью ДНК-зонда можно идентифицировать определённые участки при саузерн-блоттинге. Гибридизация происходит, если тестируемый участок ДНК содержит нормальный ген. В случае, когда присутствует ненормальная последовательность нуклеотидов, то есть соответствующие структуры хромосомы содержат мутантный ген, гибридизация не произойдёт, что позволяет определить локализацию патологического гена.

Для получения ДНК-зондов используют метод клонирования генов. Сущность метода состоит в том, что фрагмент ДНК, соответствующий какому-либо гену или участку гена, встраивают в клонирующую частицу, как правило, бактериальную плазмиду (кольцевая внехромосомная ДНК, присутствующая в клетках бактерий и несущая гены устойчивости к антибиотикам), и затем бактерии, имеющие плазмиду со встроенным человеческим

геном, размножают. Благодаря процессам синтеза в плазмиде удаётся получить миллиарды копий человеческого гена или его участка.

В дальнейшем полученные копии ДНК, меченные радиоактивной меткой или флюорохромами, используют в качестве зондов для поиска комплементарных последовательностей среди исследуемого пула молекул ДНК.

В настоящее время существует множество разновидностей методов с использованием ДНК-зондов для диагностики генных мутаций.

САУЗЕРН-БЛОТТИНГ

Саузерн-блоттинг (разработан Э. Саузерном и Р. Дэйвисом в 1975 г.) — основной метод, с помощью которого в настоящее время выявляют гены определённого заболевания. Для этого ДНК из клеток больного экстрагируют и обрабатывают одной из рестрикционных эндонуклеаз (или несколькими). Полученные фрагменты подвергают электрофорезу, который позволяет разделить их по размеру (фрагменты меньшего размера двигаются через поры геля быстрее). Затем фрагменты переносят (перепечатают) на нитроцеллюлозный фильтр, на который настилают меченный радиоактивной меткой зонд. Зонд связывается только с комплементарной последовательностью. Затем методом автордиографии определяют положение искомого фрагмента геномной ДНК на электрофореграмме.

Гибридизацию с меченым ДНК-зондом препаратов ДНК или РНК, нанесённых капельно на твёрдый матрикс без предварительной рестрикции и электрофореза, носит название дот- или слот-гибридизации в зависимости от конфигурации пятна ДНК на фильтре (округлой или продолговатой соответственно).

ГИБРИДИЗАЦИЯ *IN SITU*

Процедуру гибридизации можно проводить не только на геле, на фильмах или в растворе, но и на гистологических или хромосомных препаратах. Этот метод носит название гибридизации *in situ*. Вариант метода, при котором в качестве зондов используют препараты ДНК или РНК, меченные флюорохромами, называется FISH (fluorescein in situ hybridization). Меченный ДНК-зонд наносят на препараты дифференциально окрашенных и подготовленных для гибридизации (денатурированных) метафазных хромосом. Предварительная обработка хромосом применяется для облегчения доступа зонда к геномной ДНК. После отмывки несвязанных молекул ДНК и нанесения светочувствительной эмульсии (при использовании радиоактивной метки), либо проведения соответствующей обработки (при использовании биотин- или флюоресцеин-меченных ДНК-зондов) места локализации последовательностей ДНК, комплементарных используемому ДНК-зонду, можно непосредственно выявлять при микроскопии в виде характерных точек над соответствующими участками определённых хромосом.

Данный метод исследования позволяет определить не только хромосомную принадлежность, но и внутрихромосомную локализацию исследуемого гена.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ

ПЦР — новое достижение молекулярной генетики, используется для амплификации ДНК и позволяет быстро размножить *in vitro* специфический

участок ДНК (то есть любой интересующий ген) более чем в 200 000 раз. Чтобы провести реакцию, достаточно иметь ДНК-материал одной клетки; количество амплифицированной с помощью ПЦР ДНК столь велико, что эту ДНК можно просто окрашивать (использование радиоактивных зондов после электрофореза не требуется). Необходимое условие для проведения ПЦР — знание нуклеотидной последовательности амплифицируемой области ДНК для правильного подбора искусственно синтезированных праймеров.

В настоящее время ПЦР представляет собой процесс, протекающий в одной пробирке и состоящий из повторных циклов амплификации (размножения, копирования) специфической последовательности молекулы ДНК с целью получения достаточно большого количества копий, которые могут быть идентифицированы методом электрофореза. Один из ключевых компонентов реакции — «праймеры» — синтетические олигонуклеотиды, состоящие из 20–30 оснований, комплементарных «сайтам» (участкам) отжига (присоединения) на идентифицируемом участке матричной ДНК.

ПЦР протекает автоматически в программируемом термостате — термодатчике (амплификаторе). Трёхступенчатый цикл, в результате которого получают точные копии идентифицируемого участка матричной ДНК, повторяют 30–50 раз в соответствии с заданной программой термодатчика. В первом цикле олигопраймеры гибридизуются с исходной матричной ДНК, а затем (в последующих циклах) и с вновь синтезированными молекулами ДНК по мере их накопления в реакционной смеси. В последнем случае синтез ДНК заканчивается не вследствие изменения температурного режима, а по достижении ДНК-полимеразной границы амплифицированного участка, что и определяет размер вновь синтезированного участка ДНК с точностью до одного нуклеотида.

В качестве метода детекции полученных молекул ДНК используют электрофорез, с помощью которого производится разделение амплифицированного материала по размеру ампликонов (продуктов амплификации).

С помощью ПЦР можно непосредственно исследовать места локализации предполагаемых мутаций или полиморфных сайтов, а также изучать наличие любых других специфических особенностей ДНК.

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ДЛИНЫ РЕСТРИКЦИОННЫХ ФРАГМЕНТОВ

Широкое использование различных рестрикционных эндонуклеаз для анализа хромосомной ДНК выявило огромную вариабельность генома человека. Даже небольшие изменения в кодирующих и регуляторных областях структурных генов могут привести к прекращению синтеза определённого белка или к потере его функции в организме человека, что, как правило, сказывается на фенотипе пациента. Однако приблизительно 90% генома человека состоит из некодирующих последовательностей, которые более изменчивы и содержат множество так называемых нейтральных мутаций, или полиморфизмов, и не имеют фенотипического выражения. Такие полиморфные участки (локусы) используются в диагностике наследственных заболеваний в качестве генетических маркёров. Полиморфные локусы присутствуют во всех хромосомах и сцеплены с определённым участком

гена. Определив локализацию полиморфного локуса, можно установить, с каким геном связана мутация, вызвавшая заболевание у пациента.

Для выделения полиморфных участков ДНК применяются бактериальные ферменты — рестриктазы, продуктом которых являются сайты рестрикции. Спонтанные мутации, возникающие в полиморфных сайтах, делают их резистентными или, наоборот, чувствительными к действию специфичной рестриктазы.

Мутационная изменчивость в сайтах рестрикции может быть обнаружена по изменению длины рестрицированных фрагментов ДНК, путём разделения их с использованием электрофореза и последующей гибридизации со специфическими ДНК-зондами. При отсутствии рестрикции в полиморфном сайте на электрофореграммах будет выявляться один крупный фрагмент, а при её наличии будет присутствовать меньший по размеру фрагмент. Наличие или отсутствие сайта рестрикции в тождественных локусах гомологичных хромосом позволяет достаточно надёжно маркировать мутантный и нормальный ген и проследить его передачу потомству. Таким образом, при исследовании ДНК пациентов, в обеих хромосомах которых присутствует сайт рестрикции в полиморфной области, на электрофореграмме будут выявляться короткие фрагменты ДНК. У пациентов, гомозиготных по мутации, изменяющей полиморфный сайт рестрикции, будут выявляться фрагменты большей длины, а у гетерозиготных — короткие и длинные фрагменты.

Диагностика синдромов, обусловленных аберрациями аутосом

Кариотипирование — основной метод диагностики данных синдромов. Следует отметить, что методы выявления сегментации хромосом точно идентифицируют больных со специфическими хромосомными аномалиями, даже в тех случаях, когда клинические проявления этих аномалий неизвестны и малоспецифичны. В сложных случаях кариотипирование может быть дополнено методом гибридизации *in situ*.

Синдром Дауна (трисомия 21, трисомия G, монголизм) — самая частая форма хромосомной патологии человека. Приблизительно в 95% случаев синдрома Дауна у больного обнаруживают дополнительную хромосому 21. В основе болезни лежит отсутствие расхождения 21-й пары хромосом либо в яйцеклетке во время мейоза, либо на ранних стадиях дробления зиготы. Кариотип больного при трисомии содержит 47 хромосом (1 лишняя хромосома 21). Помимо классической формы трисомии возможны хромосомные варианты.

При транслокационном варианте в кариотипе больного содержится 46 хромосом, однако в действительности в этом случае присутствует генетический материал 47 хромосом — дополнительная хромосома 21 транслоцирована. Чаще всего дополнительная хромосома 21 прикрепляется к хромосоме 14 — $t(14; 21)$. Приблизительно в половине случаев родители имеют нормальный кариотип. В другой половине супружеских пар один из родителей (почти всегда мать) при нормальном фенотипе имеет только 45 хромосом, одна из которых несёт транслокацию $t(14; 21)$. В такой семье повышен риск (1:10) повторного рождения ребёнка с синдромом Дауна, так

как в мейозе у родителя с аномальным кариотипом наряду с нормальными гаметами будут возникать гаметы с несбалансированным кариотипом.

Следующая по частоте транслокация — $t(21; 22)$. Если транслокация присутствует у женщины, то риск рождения больного ребёнка составляет 1:10, если у мужчины, то риск незначителен. Очень редко наблюдают $t(21; 21)$, в таких случаях риск наличия синдрома Дауна у потомства составляет 100%.

Ещё один вариант синдрома Дауна — мозаичная трисомия 21. В результате нарушения расхождения хромосом в зиготе у некоторых больных обнаруживают две линии клеток — с нормальным кариотипом и с 47 хромосомами. Относительная доля каждой линии клеток может варьировать как между индивидами, так и в различных органах и тканях одного и того же индивида. Риск рождения ребёнка с синдромом Дауна у носителя мозаичной трисомии 21 определяется степенью мозаицизма гонад.

Трисомия 18 (синдром Эдвардса). Дополнительную хромосому 18 обнаруживают у 1 из 3000 новорождённых. Частота синдрома увеличивается с возрастом матери.

Трисомия 13 (синдром Патау) — синдром, обусловленный трисомией 13 и характеризующийся наличием множественных пороков развития у новорождённых (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки у 80%, органов пищеварения, поликистоз почек, миеломенингоцеле у 50%).

Частичная трисомия 22 (синдром «кошачьих зрачков») — синдром, характеризующийся наличием добавочной акроцентрической хромосомы 22 ($22q+$), проявляется колобомой радужки, атрезией ануса, врождёнными пороками сердца, тяжёлой задержкой умственного развития.

Диагностика синдромов, обусловленных структурными аномалиями хромосом (делеционных синдромов)

Делеционные синдромы чаще всего возникают в результате потери коротких плеч хромосом.

Синдром «кошачьего крика» связан с делецией короткого плеча хромосомы 5 (синдром 5p-). Типичный симптом заболевания — характерный плач новорождённого, напоминающий мяуканье кошки (вследствие аномалии развития гортани и голосовых связок). Этот симптом появляется сразу после рождения, сохраняется в течение нескольких недель, а затем исчезает. В большинстве случаев синдром также проявляется множественными пороками развития и отставанием умственного развития.

Синдром делеции 4p- наблюдают очень редко. Клинически напоминает синдром «кошачьего крика», но характерный плач отсутствует. Характерны микроцефалия, расщепление нёба, глубокая умственная отсталость.

Синдромы микроделений соседних генов. Микроделения соседних генов на хромосоме вызывают ряд очень редких синдромов (Прадера–Вилли, Миллера–Дикера, Ди–Джорджи и др.). Диагностика этих синдромов стала возможной благодаря усовершенствованию методики приготовления хромосомных препаратов. В случае, если микроделецию не удаётся выявить методом кариотипирования, используют ДНК-зонды, специфичные к области, подвергшейся делеции.

Диагностика синдромов, обусловленных абберациями половых хромосом

Пол у человека определяется парой хромосом — X и Y. В клетках женщин содержится две хромосомы X, в клетках мужчин — одна хромосома X и одна Y. Хромосома Y — одна из самых маленьких в кариотипе, в ней обнаружены лишь несколько генов, не относящихся к регуляции пола. Хромосома X, напротив, одна из самых больших в группе C, содержит сотни генов, большинство из которых не имеет отношения к детерминации пола.

Благодаря тому, что одна из двух хромосом X в каждой соматической клетке женщины генетически инактивируется на ранних эмбриональных стадиях развития (тельца Барра), женские и мужские организмы уравниваются по количеству функционирующих генов, сцепленных с полом, так как у мужчин одна хромосома X и, соответственно, один набор генов хромосомы X. У женщин, вне зависимости от числа хромосом X в геноме, активной остаётся одна, а остальные инактивируются. Количество телец Барра всегда на одно меньше, чем количество хромосом X.

Инактивация хромосомы X имеет важное значение для клинической практики. Именно этот фактор определяет то, что аномалии по количеству хромосом X клинически протекают относительно более доброкачественно, чем аномалии аутосом. У женщины с тремя хромосомами X умственное и физическое развитие могут быть нормальными, в отличие от больных с абберациями аутосом (синдром Дауна, трисомии 13 и 18), проявляющихся очень тяжёлыми клиническими симптомами. Аналогичным образом отсутствие одной из аутосом летально, в то время как отсутствие одной из хромосом X, хотя и сопровождается развитием специфического синдрома (Шерешевского–Тернера), может рассматриваться как относительно доброкачественное состояние.

Инактивацией хромосомы X также можно объяснить гетерогенность клинической картины у гетерозигот по X-сцепленным рецессивным болезням. У женщин, гетерозиготных по генам гемофилии или мышечной дистрофии, иногда обнаруживают соответственно склонность к кровотечениям или мышечную слабость. Согласно гипотезе Лайон, инактивация хромосомы X — случайное событие, поэтому у каждой женщины в среднем инактивируется 50% материнских и 50% отцовских хромосом X. Случайный процесс подчиняется нормальному распределению, поэтому в редких случаях могут инактивироваться практически все материнские или, наоборот, практически все отцовские хромосомы X. Если случайно инактивируется нормальный аллель в большинстве клеток определённой ткани гетерозиготной женщины, то признак заболевания у неё будет таким же, как у гомозиготного мужчины.

Синдром Шерешевского–Тернера (гонадный дисгенез). В основе развития заболевания лежит нарушение расхождения половых хромосом, вследствие чего возникает полная или частичная моносомия по хромосоме X. Типичные клинические проявления связывают с кариотипом 45, X0. У многих новорождённых отмечают выраженный лимфатический отёк тыльной поверхности кистей и стоп, а также задней поверхности шеи, последнее почти патогномонично для синдрома Шерешевского–Тернера. Для

девочек старшего возраста и взрослых характерны низкий рост, крыловидные складки шеи, бочкообразная грудная клетка, множественные невусы, коарктация аорты, аменорея, недоразвитие молочных желёз и наружных половых органов.

В ряде случаев выявляют мозаичный вариант синдрома Шерешевского–Тернера, то есть часть клеток организма содержат набор хромосом 45, X0, другая часть — 46, XX, или 45, X0/47, XXX. Фенотип в таких случаях варьирует от типичного для синдрома Шерешевского–Тернера до практически нормального, многие женщины фертильны. Кариотипирование позволяет диагностировать заболевание.

Иногда у больных с синдромом Шерешевского–Тернера при кариотипировании выявляют, что одна из хромосом X имеет нормальную форму, а другая образует форму кольца. Такой вариант развивается вследствие утраты фрагментов короткого и длинного плеч.

У некоторых больных одна из хромосом X нормальная, а вторая представлена изохромосомой по длинному плечу. Последняя образуется в результате потери коротких плеч с последующим формированием новой хромосомы, содержащей только длинные плечи.

В нескольких семьях у мальчиков были отмечены многие признаки синдрома Шерешевского–Тернера, однако кариотипы этих детей оказались нормальными, то есть 46, XY. Фенотип синдрома Шерешевского–Тернера у мальчиков с нормальным кариотипом получил название синдрома Нунан. Для данного синдрома характерны некоторые фенотипические отличия от синдрома Шерешевского–Тернера: больные имеют более высокий рост, их половое развитие нормальное, они фертильны, чаще выявляется стеноз лёгочной артерии, чем коарктация аорты, умственная отсталость обычно не тяжёлая.

Всем больным с синдромом Шерешевского–Тернера необходимо проведение кариотипирования для исключения мозаицизма с наличием клеточной линии с хромосомой Y, то есть кариотипа 46, XY/45, X0. В таких случаях у части пациентов выявляют интерсексуальность. Из-за высокого риска развития гонадобластомы у таких пациентов им показано профилактическое удаление гонад в детском возрасте.

Синдром трисомии X (47, XXX). У женщин с этим синдромом при кариотипировании выявляют три хромосомы X, а в клетках шейного эпителия при исследовании полового хроматина можно обнаружить два тельца Барра. Для больных характерно небольшое снижение интеллекта, фертильность нередко сохранена (возможно рождение здоровых детей с нормальным кариотипом), в отдельных случаях выявляют нарушение речи.

В клинической практике у женщин наблюдают и более редкие аномалии хромосом X: 48, XXXX и 49, XXXXX. Специфический фенотип у таких больных отсутствует, а риск умственной отсталости и врождённых пороков развития возрастает с увеличением количества хромосом X.

Синдром Кляйнфельтера (47, XXY) относится к довольно распространённым типам хромосомных аномалий (наблюдают у 1 из 700 новорождённых мальчиков). Для больных типичны высокий рост, евнуховидное телосложение, гинекомастия. Половое созревание наступает в обычное время. Большинство мужчин обладают нормальным интеллектом, но бесплодны (вероятно, все пациенты 47, XXY стерильны).

Возможны варианты синдрома Кляйнфельтера с 3, 4 и даже 5 хромосомами X (интеллект снижается по мере увеличения их количества). У некоторых пациентов кариотип 46, XX, в таких случаях имеет место перенос небольшой части хромосомы Y на одну из хромосом X или аутосому. Транслокацию не всегда удаётся обнаружить при кариотипировании, диагноз подтверждают с помощью ДНК-зондов, специфичных к хромосоме Y. Мозаицизм по синдрому Кляйнфельтера наблюдают очень редко.

Синдром 47, XYY. Клинические проявления синдрома незначительны, возможны нарушения речи. При кариотипировании у пациентов выявляют две хромосомы Y.

X-сцепленная умственная отсталость (синдром ломкой хромосомы X). Существует множество X-сцепленных мутантных генов, вызывающих умственную отсталость без врождённых пороков развития (преимущественно у мужчин). У части таких пациентов при кариотипировании хромосома X имеет структурную особенность: длинное плечо недалеко от конца резко суживается, а затем также резко расширяется, в результате конец длинного плеча соединён с остальной хромосомой тонким «стебельком». При приготовлении хромосомных препаратов этот «стебелёк» часто рвется, поэтому для его выявления необходимо использовать особый метод культивирования клеток.

Интерсексуальность. Интерсексуальность детерминирована генетически. При двойственности строения наружных половых органов необходимо провести кариотипирование. С помощью цитогенетического метода удаётся идентифицировать три основных причины интерсексуальности.

- Хромосомные аномалии.
- Маскулинизация 46, XX (женский псевдогермафродизм).
- Недостаточная маскулинизация 46, XY (мужской псевдогермафродизм).

Аномалии половых хромосом включают различные формы мозаицизма (с участием или без участия хромосомы Y), синдромы гонадного дисгенеза (кариотип 46, XX и 46, XY) и истинный гермафродизм (кариотип лимфоцитов часто 46, XX, а в клетках гонад мозаичный). Двойственность гениталий также возможна при трисомиях 13 и 18 и аномалиях других аутосом.

Наиболее частая причина женского псевдогермафродизма — врождённая вирилизирующая форма гиперплазии коры надпочечников (АГС). АГС — группа нарушений, обусловленных недостаточностью ферментов биосинтеза гормонов в коре надпочечников, наследуемых аутосомно-рецессивно. Причиной маскулинизации плода могут быть также экзогенные андрогены (например, при наличии у беременной опухоли, секретирующей андрогены).

Причиной мужского псевдогермафродизма может быть недостаточность некоторых ферментов при врождённой гиперплазии коры надпочечников, что ведёт к образованию неактивных андрогенов, неспособных обеспечить мужской фенотип у плода мужского пола. Кроме того, существует группа синдромов резистентности к андрогенам, возникающих вследствие дефектов генов (чаще X-сцепленных), кодирующих рецепторы андрогенов (например, синдром тестикулярной феминизации).

Диагностика моногенных нарушений

Моногенные дефекты (детерминированные одним геном) наблюдают чаще, чем хромосомные. Диагностика заболеваний обычно начинается

с анализа клинических и биохимических данных, родословной пробанда (лица, у которого впервые выявлен дефект), типа наследования. Моногенные болезни могут иметь аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы наследования. В настоящее время идентифицировано более 4000 моногенных нарушений.

Аутосомно-доминантные нарушения. Доминантными называют наследственные заболевания, проявляющиеся в гетерозиготном состоянии, то есть при наличии только одного аномального гена (мутантный аллель). Для заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования характерны следующие особенности.

- У каждого пораженного болен один из родителей (за исключением мутаций, возникших *de novo*).
- У пораженного, состоящего в браке со здоровым супругом, в среднем половина детей больна, а вторая половина здорова.
- У здоровых детей пораженного собственные дети и внуки здоровы.
- Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой.
- Заболевание проявляется в каждом поколении.

Аутосомно-рецессивные нарушения клинически проявляются только в гомозиготном состоянии, то есть при наличии мутации в обоих аллелях данного генетического локуса. Для заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования характерны следующие особенности.

- Рождение больного ребёнка у фенотипически здоровых родителей означает, что отец и мать гетерозиготны по патологическому гену [четверть их детей будут поражены (гомозиготы по патологическому гену), три четверти — здоровы (две четверти гетерозиготы, четверть гомозиготы по нормальному гену)].
- При вступлении в брак больного рецессивным заболеванием и человека с нормальным генотипом все их дети будут фенотипически здоровыми, но гетерозиготными по патологическому гену.
- При вступлении в брак больного и гетерозиготного носителя половина их детей будут больны, половина здоровыми, но гетерозиготными по патологическому гену.
- При вступлении в брак двух больных одним и тем же рецессивным заболеванием все их дети будут больны.
- Мужчины и женщины поражаются с одинаковой частотой.
- Гетерозиготные индивиды фенотипически нормальны, но являются носителями одной копии мутантного гена.

X-сцепленные нарушения. Поскольку дефектные гены располагаются в хромосоме X, клинические проявления и тяжесть заболевания различны у мужчин и женщин. У женщин две хромосомы X, поэтому они могут быть гетеро- или гомозиготными по мутантному гену, следовательно, вероятность развития заболевания у них зависит от его рецессивности/доминантности. У мужчин только одна хромосома X, поэтому у них при унаследовании патологического гена заболевание развивается во всех случаях, независимо от рецессивности или доминантности дефектного гена.

Для X-сцепленного доминантного наследования характерны следующие особенности.

- Пораженные мужчины передают заболевание всем своим дочерям, но не сыновьям.

- Гетерозиготные женщины передают болезнь половине своих детей независимо от их пола.
- Гомозиготные женщины передают болезнь всем своим детям.

Для Х-сцепленного рецессивного наследования характерны следующие особенности.

- Болеют почти исключительно мужчины.
- Мутация всегда передаётся через гетерозиготную мать, которая фенотипически здорова.
- Больной мужчина никогда не передаёт заболевание своим сыновьям.
- Все дочери больного мужчины будут гетерозиготными носительницами.
- Женщина-носительница передаёт заболевание половине своих сыновей, ни одна из её дочерей не будет больна, но половина из них окажутся носительницами.

Для диагностики моногенных наследственных заболеваний применяют методы прямой и непрямой ДНК-диагностики. Использование прямых методов диагностики возможно лишь для клонированных генов с известной нуклеотидной последовательностью полноразмерной кодовой ДНК. При использовании прямых методов (ДНК-зонды, ПЦР) объектом молекулярного анализа является сам ген, точнее мутация этого гена, идентификация которой и составляет основную задачу исследования. Использование такого подхода особенно эффективно при наличии точной информации о природе, частоте и локализации наиболее распространённых (доминирующих по частоте) мутаций соответствующих генов. Главное преимущество прямого метода — высокая, достигающая до 100% точность диагностики.

Тем не менее существует огромное количество моногенных наследственных болезней, для которых мутации не установлены либо не найдены мажорные (главные, наиболее частые) мутации в исследуемых популяциях. Кроме того, практически при всех моногенных заболеваниях, помимо мажорных мутаций, существуют многочисленные минорные (редкие) мутации. Наконец, всегда существует возможность присутствия у больного неизвестных мутаций, что не позволяет использовать прямые методы. В таких случаях используют не прямые (косвенные) методы молекулярной диагностики. Непрямой подход основан на выявлении сцепленных с геном полиморфных маркёров, с помощью которых проводят идентификацию хромосом, несущих мутантный ген в семьях высокого риска, то есть у родителей больного и его ближайших родственников.

Большинство наиболее распространённых моногенных дефектов проявляется нарушениями обмена веществ. Поэтому научной группой ВОЗ разработана и рекомендована к практическому применению следующая классификация моногенных наследственных заболеваний обмена веществ.

- Наследственные нарушения обмена аминокислот.
- Наследственные нарушения обмена углеводов.
- Наследственные нарушения обмена липидов.
- Наследственные нарушения обмена стероидов.
- Наследственные нарушения обмена пуринов и пиримидинов.
- Наследственные нарушения обмена соединительной ткани.
- Наследственные нарушения обмена гема и порфиринов.
- Наследственные нарушения обмена в эритроцитах.
- Наследственные нарушения обмена металлов.

- Наследственные нарушения обмена билирубина.
- Наследственные нарушения всасывания в пищеварительном тракте.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга) — одно из наиболее частых наследственных заболеваний, чаще обусловлено недостаточностью фенилаланин гидроксилазы (261600, 12q24.1); при отсутствии своевременного лечения приводит к тяжёлой умственной отсталости. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Больные гомозиготны по гену фенилкетонурии, а их родители гетерозиготны.

Вследствие дефекта гена фенилаланин гидроксилазы (ФАГ-ген) развивается недостаточность фермента, и как следствие наступает блок в нормальном превращении фенилаланина в аминокислоту тирозин [Гинтер Е.К., 2001]. Фенилаланин накапливается в организме и его концентрация в крови повышается в 10–100 раз. Далее он превращается в фенилпировиноградную кислоту, оказывающую токсическое влияние на нервную систему. Накопление фенилаланина в организме происходит постепенно, поэтому клиническая картина развивается медленно. В связи с этим очень важна ранняя диагностика фенилкетонурии.

Ген фенилкетонурии локализуется на хромосоме 12 (12q24.1). Наиболее распространённый тип мутаций — однонуклеотидные замены.

Для диагностики фенилкетонурии у новорождённых разработаны биохимические скринирующие тесты. Из молекулярно-генетических методов применяют как прямую, так и косвенную диагностику мутаций в гене фенилкетонурии. Разработан очень быстрый и эффективный метод ПЦР/StyI-диагностики самой частой (мажорной) в России (более 70%) мутации R408W.

Помимо фенилкетонурии к наследственным заболеваниям, связанным с нарушением аминокислотного обмена, относятся тирозинозы I и II типа (недостаточность β-гидроксифенилпируват диоксигеназы и тирозинаминотрансферазы соответственно), алкаптонурия (дефект гомогентизат-1,2-диоксигеназы), альбинизм (дефект фенолоксидазы), болезнь кленового сиропа (дефект декарбоксилазы), гомоцистинурия (дефект цистатионсинтетазы) и многие другие.

Периодическая болезнь — аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, характеризующееся периодически возникающими приступами лихорадки, боли и полисерозитов. Ген периодической болезни (MEFV; 249100, 16p13, p) картирован на коротком плече хромосомы 16. Периодическую болезнь чаще выявляют у лиц сефардо-еврейского, армянского, арабского и турецкого происхождения. В этих популяциях частота гетерозиготного носительства гена периодической болезни достигает 1:5. Кодированный геном периодической болезни белок пирин имеет в своем составе 781 аминокислоту. Среди идентифицированных мутаций гена наиболее распространены три миссенс-мутации: Met-694-Val, Val-726-Ala и Met-680-Ile.

Кардиомиопатии — болезни миокарда неясной этиологии, связанные с дисфункцией сердца. Выделяют дилатационную, гипертрофическую, рестрикционную и аритмогенную формы заболевания (ВОЗ, 1995). Некоторые формы кардиомиопатии обусловлены генными дефектами.

- Гипертрофическую кардиомиопатию выявляют у 0,02–0,05% населения, приблизительно половину всех случаев заболевания составляют семей-

ные формы [Godd M. et al., 1989]. Основной морфологический признак заболевания — гипертрофия миокарда левого желудочка, обычно асимметричного характера, с преимущественным утолщением межжелудочковой перегородки. Специфический гистологический маркёр гипертрофической кардиомиопатии — дезориентированное, неправильное, хаотическое расположение кардиомиоцитов и миофибрилл в них. Ген гипертрофической кардиомиопатии — FHC-1 (ген семейной гипертрофической кардиомиопатии) — идентифицирован J. Jarcho et al. в 1989 г. В настоящее время описано более 50 мутаций в локусах генов, контролирующих структуру и функцию сократительных белков миокарда. Аномальные гены локализируются на хромосомах 1, 2, 7, 11, 14 и 15. Обычно генный дефект состоит в нарушении последовательности аминокислот (замена одной аминокислоты на другую) и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Большинство известных мутаций (приблизительно 30%) приводит к синтезу аномальной тяжёлой цепи β -миозина и лишь некоторые мутации — к синтезу изменённого кардиального тропонина Т (для больных характерен высокий риск внезапной смерти) и α -тропомиозина.

- Аритмогенная дисплазия правого желудочка характеризуется замещением миокарда правого желудочка жировой или фиброзно-жировой тканью с атрофией, истончением стенки, образованием аневризматических выпячиваний, дилатацией полости и желудочковыми нарушениями ритма сердца (экстрасистолия, пароксизмы желудочковой тахикардии). Заболевание наиболее часто наблюдают в Италии, причём в 30% оно носит семейный характер с наследованием по аутосомно-доминантному типу. Аномальный ген, ответственный за возникновение семейной аритмогенной дисплазии правого желудочка, локализован на хромосоме 14.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Гликогенозы (гликогеновые болезни) связаны с недостаточностью ферментов, обеспечивающих процессы синтеза и распада гликогена. В табл. 10-3 приведены основные типы гликогенозов и их молекулярно-генетическая характеристика. Большинство гликогенозов наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Таблица 10-3. Молекулярно-генетические основы гликогенозов

Синдром	Дефектный фермент	Хромосомная локализация гена
Тип I, болезнь Гирке	Глюкозо-6-фосфатаза	17q21
Тип II, болезнь Помпе	Амил-1,4-глюкозидаза	17
Тип III, болезнь Корби	Амил-1,6-глюкозидаза	1p21
Тип IV, болезнь Андерсена	1,4- α -D-глюкан-6- α -глюкозотрансфераза	1p21
Тип V	Фосфоорилаза (мышцы)	
Тип VI	Фосфоорилаза (печень)	
Тип VII	Фосфофруктокиназа (мышцы)	1cen-q32
Тип VIII	Фосфоорилазакиназа (печень)	16q12-q13.1

Гликогеноз I типа (гепаторенальный, или болезнь Гирке) характеризуется отсутствием в клетках печени глюкозо-6-фосфатазы, вследствие чего накопившийся в печени и почках гликоген не может превратиться обратно в глюкозу. В период новорожденности основные проявления заболевания включают гипогликемические судороги, гепатомегалию и задержку роста. В крови снижена концентрация глюкозы, значительно повышена концентрация мочевой кислоты, вследствие чего возможны признаки подагры.

Гликогеноз I типа (болезнь Помпе) — неблагоприятный генерализованный вариант, накопление гликогена происходит не только в печени, но и в скелетных мышцах, миокарде, лёгких, селезёнке, надпочечниках, стенках сосудов, нейронах.

Другие типы гликогенозов наблюдают очень редко, и клинически они напоминают болезнь Гирке.

Галактоземия характеризуется накоплением в крови галактозы и проявляется отставанием в физическом и умственном развитии, тяжёлым поражением печени, нервной системы, глаз и других органов. Развитие заболевания обусловлено мутациями в генах, кодирующих синтез галактозо-1-фосфат-уридил трансферазы (локализован в 9p13) и реже галактокиназы (17q24).

В первом случае в организме постепенно накапливается галактозо-1-фосфат, что приводит к нарушению метаболизма гепатоцитов. Для диагностики определяют активность фермента в эритроцитах — у гомозигот она менее 10%, у гетерозигот — 50%. Во втором случае в организме накапливается галактоза и продукт её восстановления — галактитол.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Нарушение обмена липидов может происходить на уровне их расщепления, всасывания, транспорта, а также промежуточного обмена. Можно выделить два основных типа наследственных нарушений обмена липидов.

- Липидозы, или сфинголипидозы, приводящие к накоплению сфинголипидов в клетках разных тканей (внутриклеточные липидозы).
- Болезни с нарушением обмена ЛП, содержащихся в крови (семейная гиперхолестеринемия и др.).

Большинство нарушений, связанных с накоплением сфинголипидов в клетках разных тканей, обусловлено недостаточностью лизосомальных ферментов, принимающих участие в обмене сфинголипидов, прежде всего в процессе их распада. В табл. 10-4 приведены основные заболевания, обусловленные наследственной недостаточностью лизосомальных гидролаз. Чаще всего наблюдают болезни Ниманна–Пика, Гоше и Тея–Сакса.

Болезнь Ниманна–Пика обусловлена накоплением сфингомиелина в мозге, печени, ретикуло-эндотелиальной системе. Заболевание обусловлено недостаточностью сфингомиелиназы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Выделяют 4 типа болезни Ниманна–Пика (A–D). Тип A проявляется тяжёлым поражением нервной системы, приводящим к летальному исходу в течение первых 2–3 лет жизни. При формах B–D преимущественно поражаются гепатоциты, что обуславливает большую продолжительность жизни. Данные о локализации мутаций в хромосомах и их возможные варианты приведены в табл. 10-4.

Таблица 10-4. Молекулярно-генетические основы сфинголипидозов

Синдром	Дефектный фермент	Хромосомная локализация гена	Типы и количество мутаций, мажорные мутации
Липидоз сфингомиелиновый, Ниманна-Пика болезнь, тип A/B	Сфингомиелиназа	11p14.4-p15.1	Миссенс — 8, делеции — 3. Мажорные: тип A, евреи: R496L, L302P, делеция 1 нуклеотида P330 в комплексе — 65%; тип B, Африка: R608del — более 80%
Ниманна-Пика болезнь, тип C	Сфингомиелиназа	18q11-q12	
Ниманна-Пика болезнь, тип D	Сфингомиелиназа	Неизвестна	
Болезнь Гоше, гликосфинголипидоз	β -Глюкозидаза	1q21	Миссенс — 30, делеции — 3, инсерция — 1, сплайсинговая — 1. Мажорные (98%): N370S, L444P, R463C, 84insG
Ганглиозидоз GM2-1, варианты B, B1 и псевдо AB, Тея-Сакса болезнь	Гексоаминидаза A	15q23-q24	Миссенс — 34, делеции — 8, инсерции — 2, сплайсинговые — 2. Мажорные: у евреев: инсерция 4 нуклеотидов (70%), сплайсинговая — 20%; G269S; не евреи — R247W (32%)
Ганглиозидоз GM2, AB вариант	Гексоаминидазы A и B	q31.3-q33.1	Миссенс — 3, C107R, R169P, C138R
Дистопический липидоз, синдром Фабри	α -Галактозидаза	Xq22	Миссенс — 31, делеции — 11, инсерции — 3, сплайсинговые — 5, дупликации — 3

Болезнь Гоше проявляется накоплением в головном мозге, печени, костном мозге и селезёнке цереброзидов. В основе заболевания лежит недостаточность β -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы).

Болезнь Тея-Сакса (ганглиозидоз GM2 типа 1) обусловлена накоплением в клетках мозга, печени и селезёнки ганглиозидов из-за недостаточности гексоаминидазы A. Заболевание развивается медленно, поэтому в первые 3–4 мес жизни дети не отличаются от здоровых сверстников. Затем постепенно ребёнок становится менее активным, появляются расстройства зрения и слуха. Психические нарушения прогрессируют вплоть до идиотии, заболевание заканчивается летально. Для диагностики обычно исследуют активность гексоаминидазы A.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА СТЕРОИДОВ

Биосинтез стероидных гормонов осуществляется из ХС при участии многочисленных ферментов. Конечные продукты биосинтеза кортикостероидных гормонов — минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), ГК (кортизол) и кортикоиды с андрогенными и, в меньшей степени,

эстрогенными свойствами. Группа заболеваний, обусловленных наследственной недостаточностью ферментов, обеспечивающих синтез кортикостероидов, получила общее название АГС. Наиболее распространённый вариант АГС — наследственная недостаточность 21-гидроксилазы (*201910, бр21.3, мутации генов *CYP21*, *CA2*, *CYP21P*, р). В зависимости от дефектов гена, кодирующего синтез 21-гидроксилазы, выделяют два варианта заболевания: летальную сольтеряющую форму и нелетальную вирилизирующую форму, связанную с избытком андрогенов.

В локусе бр21.3, внутри сложного супергенетического комплекса HLA идентифицированы два tandemно расположенных гена 21-гидроксилазы — функционально активный *CYP21B* и псевдоген *CYP21A* (неактивный). Близкое расположение этих генов зачастую ведёт к нарушениям кроссинговера при мейозе и, как следствие, к перемещению активного гена на псевдоген, либо к делеции (потере) части смыслового гена. В обоих случаях функция активного гена нарушается. На долю делеций приходится приблизительно 40% мутаций, конверсий — 20%, точечных мутаций — 25%.

Непрямая диагностика АГС возможна путём исследования 17-ГПГ в крови новорождённого, а также с помощью типирования тесно сцепленных с геном *CYP21B* аллелей HLA A, HLA B или HLA DQA1. ДНК-диагностика АГС прямыми методами основана на амплификации с помощью ПЦР отдельных фрагментов генов *CYP21B* и *CYP21A*, их рестрикции эндонуклеазами HaeIII или RsaI и анализе полученных фрагментов после электрофореза [Evgrafov O.V., et al., 1995].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Синдром Леша–Найена — X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное наследственной недостаточностью гипоксантин-гуанин фосфорибозил трансферазы (*308000, Xq26–q27.2, дефект гена *HPRT*, ✕ рецессивное). При недостаточности фермента блокировано превращение гуанина и гипоксантина в промежуточные продукты биосинтеза пуриновых нуклеотидов и весь цикл синтеза пурина идёт лишь в сторону образования мочевой кислоты. Заболевание проявляется тяжёлыми поражениями ЦНС.

В настоящее время в гене *HPRT* выявлено более 100 спорадических мутаций, половина из них представлена однонуклеотидными заменами (миссенс — 53%, сплайсинг — 5%, нонсенс — 2%). Приблизительно в 40% случаев выявляют структурные аномалии хромосомы, в том числе крупные делеции и микроделеции одного или нескольких нуклеотидов.

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Леша–Найена возможна прямыми и косвенными методами. Прямую диагностику проводят с использованием ПЦР. Косвенная диагностика предусматривает маркирование мутантной хромосомы при помощи полиморфных сайтов, наиболее часто локуса DXS52 зондом St14/TaqI.

Подagra — заболевание, характеризующееся образованием кристаллов мочевой кислоты или кислого урата натрия, которые формируют подагрические узлы, локализующиеся главным образом в суставных хрящах, в синовиальных оболочках и в подкожной клетчатке. Для диагностики используют биохимические методы (определение концентрации мочевой кислоты в крови и моче для установления основного механизма гиперу-

рикемии — повышенного образования мочевой кислоты или нарушения её выведения из организма). Существует наследственная форма подагры, в основе которой лежит дефицит фермента аденинфосфорибозилтрансферазы. Ген, кодирующий синтез этого энзима, локализован в локусе 24 длинного плеча хромосомы 16.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ГЕМА И ПОРФИРИНОВ

Талассемии — гетерогенная группа генетических нарушений, связанных с нарушением синтеза нормальных полипептидных цепей Hb. Эти аномалии приводят к развитию гипохромных микроцитарных анемий различной тяжести. Снижение синтеза α -глобиновых цепей вызывает α -талассемию, β -цепей — β -талассемию. У человека два идентичных гена α -глобина на каждой хромосоме 16 и по одному гену β -глобина на хромосоме 11.

Большинство случаев α -талассемии обусловлены делецией генов, контролирующих синтез α -глобиновых цепей. Тяжесть α -талассемии связана с количеством делеций этих генов. Делеция одного гена клинически не проявляется. При делеции двух генов возможна лёгкая анемия со снижением MCV. Результаты электрофореза Hb нормальны. Для установления диагноза используют методы ДНК-диагностики. При потере 3 генов развивается анемия различной степени выраженности с содержанием Hb 70–90 г/л. При электрофорезе выявляют HbH. Делеция всех 4 генов приводит к несовместимой с жизнью водянке плода.

β -Талассемия (*141900, 11p15.5, Ж, более 90% всех талассемий) развивается в результате экспрессии аномальных генов β -глобиновой цепи. Малая β -талассемия возникает у лиц, гетерозиготных по патологическому гену. У большинства из них клинические проявления отсутствуют, однако выявляют гипохромию эритроцитов и снижение MCV. Диагноз подтверждается путём проведения электрофореза Hb (повышенное содержание HbA₂ и/или HbF). Большая β -талассемия (анемия Кули) развивается у лиц, гомозиготных по патологическому гену. Уже на первом году жизни развивается тяжёлая гипохромная микроцитарная анемия. Лечение включает регулярные переливания крови в сочетании с введением железосвязывающих препаратов или пересадку красного костного мозга.

Порфирии — группа гетерогенных, преимущественно наследственных заболеваний, в основе которых лежат нарушения биосинтеза гема и накопление в организме порфиринов и/или их предшественников.

Синтез гема происходит в 8 этапов, для каждого из которых необходим специфический фермент. Ключевую роль играет фермент первого этапа — синтетаза аминолевулиновой кислоты, регуляция её активности лимитирует скорость синтеза гема. Под влиянием индуцирующих факторов активность этого фермента может повышаться в 5–6 раз, а при накоплении конечного продукта (гема) она снижается.

Форма порфирии определяется недостаточностью одного из 8 специфических ферментов цепи синтеза гема. Ферментативный блок на любом уровне данной цепи приводит к снижению количества гема и вызывает повышение активности синтетазы аминолевулиновой кислоты. В результате происходит накопление продуктов синтеза перед заблокированным участком цепи.

В зависимости от того, где происходит повышенное образование и накопление порфиринов и их предшественников, порфирии разделяются на печёночные и эритропоэтические. В большинстве случаев ферментативный дефект выражен во всех тканях, поэтому правильнее говорить лишь о преимущественном вовлечении в процесс либо печени, либо костного мозга. Референтные величины концентрации порфиринов приведены в табл. 10-5.

Таблица 10-5. Референтные величины концентрации порфиринов в крови [Henry J.D., 1996]

Порфирины	Референтные величины
Эритроциты:	
копропорфирин	0,5–2 мкг/дл (0,75–3,0 нмоль/л)
протопорфирин	4–52 мкг/дл (7,2–93,6 нмоль/л)
Моча:	
5δ-аминолевулиновая кислота	1,5–7,5 мг/сут (11,2–57,2 мкмоль/сут)
порфобилиноген	менее 1 мг/сут (менее 4,4 мкмоль/сут)
копропорфирин	50–160 мкг/сут (0,075–0,24 мкмоль/сут)
уропорфирин	10–30 мкг/сут (0,012–0,037 мкмоль/сут)
Кал:	
копропорфирин	0–500 мкг/сут (0–0,75 мкмоль/сут)
протопорфирин	0–600 мкг/сут (0–1,08 мкмоль/сут)

По клиническому течению порфирии разделяют на острые (ОПП, наследственная копропорфирия и др.) и хронические (врождённая порфирия, кожная печёночная порфирия и др.).

Наиболее распространённый вариант — ОПП (частота — приблизительно 1:30 000), связанная с недостаточностью гидроксиметилбилан синтетазы, порфобилиноген дезаминазы или уропорфиноген синтетазы (*176000, 11q23.3, дефекты генов *HMBS*, *PBGD*, *UPS*, *Ж*).

У 70–90% носителей патологического гена ни разу в жизни не возникает каких-либо клинических проявлений. В остальных случаях болезнь проявляется приступами острых болей в животе, поражениями периферической (полиневропатия) и центральной (судороги, эпилептиформные припадки, бред, галлюцинации) нервной системы, провоцируемых принятием ряда ЛС и гормональных препаратов, а также различными стрессами, с возможным летальным исходом (летальность приблизительно 60%). ОПП относится к группе острых печёночных порфирий.

Предположительный диагноз острой порфирии может быть поставлен на основании появления окрашенной мочи во время приступа (от слегка розовой до красно-бурой). Розовый цвет мочи обусловлен повышенным содержанием в ней порфиринов, а красно-бурый — присутствием протопорфирина, продукта деградации порфобилиногена. Для подтверждения диагноза проводят комплекс биохимических и генетических исследований.

На первом этапе исследуют мочу на присутствие в ней избытка порфобилиногена — качественный скрининговый тест с реактивом Эрлиха, или

5δ-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). Порфобилиноген, реагируя с реактивом Эрлиха, образует в кислом растворе окрашенный продукт розово-красного цвета. Этот тест почти всегда положителен при острых приступах порфирии и лишь в редких случаях бывает ложноположительным. Отрицательный результат теста не позволяет исключить диагноз острой порфирии. Это обусловлено целым рядом причин: в моче могут присутствовать вещества-ингибиторы, обуславливающие ложноотрицательный результат; повышение концентрации порфобилиногена может быть незначительным (ниже предела чувствительности метода); экскреция порфобилиногена может быстро снижаться и нормализоваться в течение нескольких дней после острого приступа. В связи с этим все положительные и некоторые отрицательные (при наличии соответствующей клинической картины заболевания) результаты теста должны быть подтверждены количественным определением порфобилиногена в моче. Учитывая, что в некоторых случаях при ОПП вначале резко повышается содержание 5-АЛК, необходимо при наличии клинических симптомов и отрицательной пробы на порфобилиноген провести исследование на 5-АЛК.

В норме концентрация порфобилиногена в моче меньше 2 мг/л. При получении нормальных результатов количественного определения порфобилиногена в моче порфирию как причину острых симптомов можно в большинстве случаев отвергнуть. У пациентов с увеличенной концентрацией ПГБ в моче устанавливают диагноз «острая порфирия» и в дальнейшем выполняют исследования по дифференциальной диагностике ОПП и других форм острой порфирии. Для этих целей используется определение общих порфиринов в кале.

В норме концентрация общих порфиринов в кале меньше 200 ммоль/кг сухого кала. Нормальная концентрация общих порфиринов в кале подтверждает диагноз ОПП. При вариегатной порфирии и врождённой протопорфирии эта концентрация увеличивается во много раз.

Таким образом, диагноз ОПП в период острого течения заболевания можно установить на основании повышенной концентрации порфобилиногена в моче и нормального содержания общих порфиринов в кале. Вне обострения и в бессимптомных случаях повышенное содержание порфобилиногена в моче выявляют только у 30% больных ОПП. В таких случаях необходимо провести исследование активности порфобилиноген дезаминазы в эритроцитах.

Порфобилиноген дезаминаза — цитоплазматический фермент, катализирующий конденсацию четырёх молекул порфобилиногена с образованием линейного тетрапиррола. Фермент существует в двух изоформах, одна из которых специфична для эритроцитов, а другая содержится в клетках практически всех тканей. В норме активность порфобилиноген дезаминазы в эритроцитах — 5,8–11,7 ммоль/с/л [Тиц Н., 1997]. Приблизительно у 90% больных ОПП активность фермента в эритроцитах снижена в 2 раза. Приблизительно у 5% пациентов активность порфобилиноген дезаминазы может быть в пределах нормальных величин из-за перекрывания уровней активности фермента в норме и при ОПП. В таких случаях точный диагноз может быть поставлен только с использованием молекулярно-генетических методов. Информативность различных методов диагностики ОПП

в зависимости от периода заболевания представлена в табл. 10-6–10-7, а на рис. 10-3 приведён алгоритм диагностики заболевания. Ген порфобилиноген дезаминазы локализован на хромосоме 11 (11q23–11qter). Для выявления мутаций исследуют ДНК лимфоцитов больных методом ПЦР, секвенирования или ПДРФ-анализа.

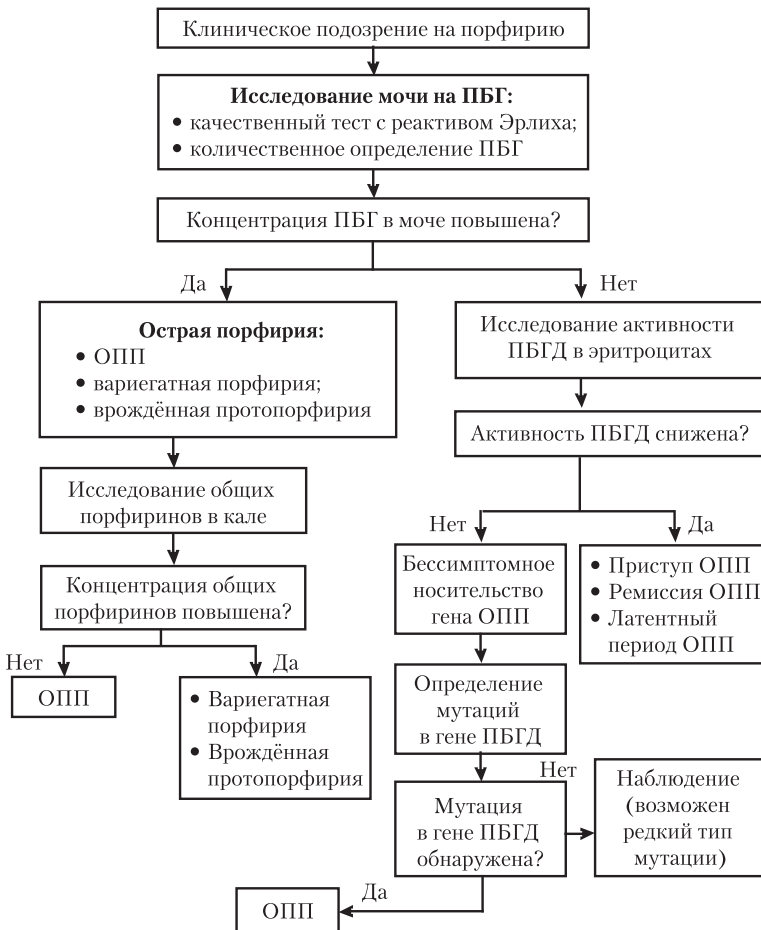


Рис. 10-3. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на порфирию

Таблица 10-6. Информативность различных методов диагностики ОПП в зависимости от периода заболевания

Период заболевания	Порфобилиноген в моче		Активность порфобилиноген дезаминазы в эритроцитах	Анализ ДНК лимфоцитов
	качественный тест	количественный тест		
Приступ ОПП	+	+	+	+
Ремиссия ОПП	+/-	+/-	+	+
Латентный период ОПП	+/-	+/-	+	+
Бессимптомное носительство гена ОПП	-	-	+/-	+

Таблица 10-7. Типичные биохимические изменения, ассоциированные с нарушениями метаболизма порфирина [Henry J.D., 1996]

Заболевание	Эритроциты			Моча				Кал		
	УП	КП	ПП	5-АЛК	ПБГ	УП	КП	УП	КП	ПП
ОПП	Н	Н	Н	↑↑	↑↑	↑	↑ или Н	Н	Н	Н
Наследственная копропорфирия	Н	Н	Н	↑	↑	Н	↑	Н	↑	Н
Вариегатная порфирия	Н	Н	Н	↑	↑	↑ или Н	↑ или Н	Н	↑	↑↑
Конгенитальная эритропоэтическая порфирия	↑↑	↑↑	↑	Н	Н	↑↑	↑	Н	↑	Н
Эритропоэтическая протопорфирия	Н	Н	↑↑	Н	Н	Н	Н	Н	↑	↑
Симптоматическая порфирия	Н	Н	Н	Н	Н	↑↑	↑	Н	↑ или Н	↑ или Н
Отравление свинцом	Н	↑ или Н	↑	↑	↑ или Н	Н	↑	Н	Н	Н

Примечания: УП — уропорфин; КП — копропорфин; ПП — протопорфин; 5-АЛК — 5δ-аминолевулиновая кислота; ПБГ — порфобилиноген; ↑ — повышение; ↑↑ — значительное повышение; Н — норма.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Выделяют три основных компонента соединительной ткани:

- клеточные элементы;
- коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна;
- аморфное основное вещество.

Генетические дефекты синтеза и распада различных структурных компонентов соединительной ткани приводят к развитию наследственных

заболеваний. Среди заболеваний, при которых поражаются коллагеновые и эластические волокна, наиболее часто наблюдают болезнь Марфана. Группа заболеваний, в основе которых лежит нарушение метаболизма аморфного вещества, в основном кислых гликозаминогликанов, получили название мукополисахаридозы.

Болезнь Марфана — наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани. В развитии болезни важное значение имеет поражение коллагена и эластина, выражающееся в нарушении внутри- и межмолекулярных связей в этих структурах. Первичный генетический дефект, обуславливающий болезнь Марфана, связан с повреждением гена фибриллина-1 (#154700, 15q15-q21.3, ген *FBN1* [*134797], X). В норме этот ген кодирует синтез соединительнотканного протеина — фибриллина-1 (структурный гликопротеинный компонент эластина). Для больных типичны высокий рост, длинные (паукообразные) пальцы, бедренные и паховые грыжи, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, плоскостопие, пороки сердца, аневризма аорты.

Мукополисахаридозы. Важнейшая составная часть соединительной ткани — протеоглики (крупные макромолекулы, состоящие из волокнистого центрального белка с ковалентно присоединёнными к нему гликозаминогликанами). Количество и соотношение различных протеогликанов зависит от типа соединительной ткани. Они образуются в фибробластах. В лизосомах этих же клеток протеоглики после эндоцитоза разрушаются. Разрушение гликозаминогликанов начинается с терминального моносахарида под действием специфических лизосомальных гликозидаз. Если какие-либо лизосомальные ферменты отсутствуют (генетический дефект их синтеза) или их активность снижена, в соединительной ткани различных органов начинается накопление неразрушенных или частично разрушенных протеогликанов. Поэтому мукополисахаридозы относятся к болезням накопления.

В настоящее время выделяют 9 основных типов мукополисахаридозов, характеризующихся недостаточностью различных ферментов и определёнными особенностями клинической картины. Перечень основных типов мукополисахаридозов, дефектные ферменты, хромосомная локализация генов, типы и количество мутаций приведены в табл. 10-8.

Таблица 10-8. Молекулярно-генетические основы мукополисахаридозов

Синдром	Дефектный фермент	Хромосомная локализация гена	Типы и количество мутаций, мажорные мутации
Мукополисахаридоз I типа, Гурлера синдром	α -L-идуронидаза	4p16.3	Миссенс — 3, делеции — 1, нонсенс — 4, сплайсинговая — 1. Мажорные: W402X (31%), Q70X(15%), P533R (3%)
Мукополисахаридоз II типа, Хантера синдром	Идуронат-2-сульфатаза	Xp28	20% — крупные делеции, из них: 4,5% — всего гена; делеции 1–2 нуклеотидов — 7; миссенс — 13, нонсенс — 4, сплайсинговые — 5

Мукополисахаридоз IIIA, Санфилиппо синдром А	Гепарин-N-сульфатаза	Хромосома 17?	
Мукополисахаридоз IIIB, Санфилиппо синдром В	N-ацетил- α -D-глюкозамидиназа		
Мукополисахаридоз IIIC, Санфилиппо синдром С	?	Хромосома 14 или 12	
Мукополисахаридоз IIID, Санфилиппо синдром D	N-ацетил-глюкозамин-6-сульфатаза	12q14	
Мукополисахаридоз IVA, Моркио синдром	N-ацетил-галактозамин-6-сульфата	16q24.3	Миссенс — 3, N204K, A138V, R386C; делеция 2 нуклеотидов — 1
Мукополисахаридоз VI, Марото-Лами синдром	N-ацетил-галактозамин сульфатаза	5q11-q13	Миссенс — 4, C137V, C117R, L236P, C405Y; делеция — 1
Мукополисахаридоз VII, Слая синдром	β -D-глюкуро니다за	7q21.11	Миссенс — 5: A619V, R382C, R216W, R611W

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА В ЭРИТРОЦИТАХ

Наследственный микросфероцитоз (семейная гемолитическая анемия Минковского–Шоффара) — группа заболеваний, связанная с врождёнными дефектами белков мембраны эритроцита [тип I — дефект гена β -спектрина (*182870, 14q22–q23.2, ген *SPTB*, $\mathfrak{K}$); тип II — дефект гена анкирина (*182900, 8p11.2, ген *ANK1*, $\mathfrak{K}$) № тип III (IIIA) — дефект гена α -спектрина (*270970, 1q21, ген *SPTA1*, ρ)]. В основе заболевания лежит повышенная проницаемость мембраны для ионов натрия, в связи с чем эритроциты приобретают шарообразную форму, становятся ломкими и легко подвергаются гемолизу. Изменённые эритроциты разрушаются в селезёнке, в результате чего происходит повышенное образование непрямого билирубина. Заболевание характеризуется триадой синдромов: анемия, желтуха и спленомегалия.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА МЕТАЛЛОВ

Болезнь Уилсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) — заболевание, обусловленное наследственным дефектом обмена меди (*277900, 13q14.3–q21.1, мутация β -полипептида АТР7В Cu^{2+} -транспортирующей АТФазы; ρ). У больных в плазме крови резко снижена концентрация основного медьсодержащего белка — церулоплазмينا и, в меньшей степени, ещё одного белка, участвующего в метаболизме меди, — цитохромоксидазы. Основные проявления заболевания — поражения печени (цирроз с

последующей печёночной недостаточностью) и ЦНС (стволовые и мозжечковые расстройства, экстрапирамидная ригидность, гиперкинезы, расстройства психики).

Патологический ген полностью идентифицирован, поэтому выявление мутаций в нём возможно как прямыми, так и непрямыми методами. В настоящее время в гене *ATP7B* идентифицированы более 30 мутаций. В европейской популяции наиболее значимы мутации *His1070Gln* и *Gly1267Lys*, зарегистрированные в 28 и 10% всех мутантных хромосом соответственно [Thomas G.R. et al., 1995].

Синдром Менкеса — заболевание, возникающее в результате дисфункции медьсодержащих энзимов (*309400, *Xq12-q13*, дефекты генов, кодирующих катион-транспортирующую АТФазу *ATP7A*, *MNK*, *MK*, *OHS*, 300011, *Xq12-q13*, κ рецессивное). Концентрация меди в сыворотке крови резко снижена. В результате нарушения транспорта меди происходят различные изменения соединительной ткани (дегенеративные изменения в стенках сосудов, нарушение структуры трубчатых костей), поражается ЦНС.

Первичный гемохроматоз (*235200, 6p21.3, ген *HFE*, *p*; ассоциация с *HLA A3*, *B7*, *B14*) обусловлен усилением всасывания железа в тонкой кишке и накоплением его в тканях с последующим повреждением и недостаточностью органов. При клинко-морфологической характеристике первичного гемохроматоза необходимо учитывать отчётливую стадийность его течения. Обычно различают доклиническую и клиническую стадии. Средний возраст пациентов с доклинической стадией составляет 29 лет, а в стадии развёрнутых клинических проявлений 44–49 лет.

Из биохимических показателей для диагностики первичного гемохроматоза используют концентрацию железа и ферритина в сыворотке крови, степень насыщения трансферрина железом. Уже в доклинической стадии заболевание характеризуется глубокими нарушениями показателей обмена железа. В стадии развёрнутых клинических проявлений концентрация железа в сыворотке крови достигает 35–56 мкмоль/л, ферритина — 500–1500 мкг/л, а степень насыщения трансферрина железом — 62–129%. Наиболее информативными считают повышение концентрации ферритина в сыворотке крови до 200 мкг/л и выше у женщин и 300 мкг/л и выше у мужчин, а также увеличение степени насыщения трансферрина железом более 60%. Первый показатель коррелирует с запасами железа в организме больных и с клинической манифестацией заболевания, второй — наиболее простой и надёжный маркер гомозиготного носительства аллеля первичного гемохроматоза. Возможна прямая диагностика первичного гемохроматоза методами ДНК-анализа.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА БИЛИРУБИНА

Из наследственных нарушений обмена билирубина наиболее часто наблюдают синдромы Криглера–Найяра I типа и Жильбера. Синдромы Криглера–Найяра II типа, Дабина–Джонсона (*237500, дефект гена канальцевого транспортера органических анионов *СМОАТ*, 10q24 [*601107], *p*) и Ротора (*237450, конъюгированная гипербилирубинемия типа I, *p*) — очень редкие заболевания.

Структура гена уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) сложна (рис. 10-4). У всех форм УДФГТ постоянными компонентами являют-

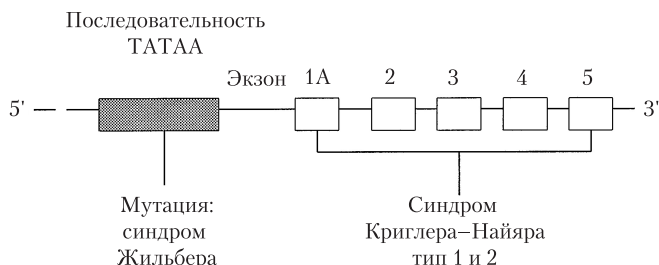


Рис. 10-4. Строение гена УДФГТ [Шерлок Ш., Дулли Дж., 1999]

ся экзоны 2–5 на 3'-конце ДНК гена. Для экспрессии гена необходимо вовлечение одного или нескольких первых экзонов. Так, при образовании изоферментов УДФГТ 1*1 последовательность экзона 1 определяют субстратную специфичность и свойства ферментов. Дальнейшая экспрессия УДФГТ 1*1 зависит также от промоторного участка на 5'-конце, связанного с каждым из первых экзонов. Промоторный участок содержит последовательность ТАТАА.

Детали строения гена важны для понимания патогенеза синдромов Жильбера и Криглера-Найяра.

В основе синдрома Жильбера (#143500, *UGT1A1*, 1q21–q23, R) лежит генетический дефект — наличие на промоторном участке гена, кодирующего УДФГТ 1*1, дополнительного динуклеотида ТА, что приводит к образованию участка [A(ТА),ТАА]. Удлинение промоторной последовательности нуклеотидов нарушает связывание фактора транскрипции IID, что приводит к уменьшению образования УДФГТ 1.

При синдроме Криглера-Найяра типа I (218800, r) генетический дефект локализуется в одном из 5 экзонов (1А–5) гена УДФГТ 1*1 и приводит к отсутствию активности конъюгирующего фермента в печени.

При синдроме Криглера-Найяра типа II (143500, R) также выявляют мутации в экзонах 1А–5 гена УДФГТ 1*1, однако в печени обнаруживают остаточную активность фермента, поэтому билирубинемия менее высокая, чем при синдроме Криглера-Найяра типа I. Анализ гена УДФГТ 1*1 позволяет предположить, что у таких пациентов присутствует смешанная гетерозиготность: в одном из аллелей — мутация ТАТАА, свойственная синдрому Жильбера, а в другом — мутация, свойственная синдрому Криглера-Найяра.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ВСАСЫВАНИЯ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ

Группа наследственных заболеваний, связанных с нарушением всасывания в пищеварительном тракте, очень обширна; наиболее распространённое и важное заболевание этой группы — муковисцидоз.

Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы) (219700, 7q31.2, *CFTR*, *CF*, r) развивается вследствие мутации гена, расположенного в длинном плече хромосомы 7 в области q31–q32 и кодирующего белок,

называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (МТРП). МТРП регулирует обмен ионов хлора через апикальные мембраны всех эпителиальных клеток организма. Функции гена МТРП при муковисцидозе могут быть нарушены полностью или частично, в зависимости от типа мутаций и их локализации. В настоящее время идентифицировано более 500 мутаций в гене МТРП. Среди населения Западной Европы наиболее распространена мутация *delF508* (70–85%), приводящая к отсутствию фенилаланина в 508 положении белка МТРП. В России на долю этой мутации приходится приблизительно 50%. Данная мутация приводит к развитию тяжёлой клинической картины муковисцидоза. Другие мутации (*R117H*, *R334W* и *R347P*) выявляют при более лёгких формах заболевания.

Х-СЦЕПЛЕННЫЕ МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Гемофилия А (306700, Xq28, дефекты генов *F8C*, κ рецессивное) обусловлена наследственным дефектом фактора VIII, важнейшего компонента свёртывающей системы крови.

Фактор VIII — антигемофильный глобулин А — циркулирует в крови в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIII-к (коагулирующая единица), VIII-Аг (основной антигенный маркер) и VIII-фВ (фактор фон Виллебранда, связанный с VIII-Аг). Считают, что VIII-фВ регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина (VIII-к). Главный комплекс — VIII-к, кодируется геном *F8*, локализованным в хромосоме X.

Спорадические случаи гемофилии А составляют 30%, остальные 70% приходится на семейные варианты. Приблизительно 10% всех идентифицированных мутаций в гене *F8* приходится на делеции, 5% — на короткие делеции и дупликации гена, остальные представлены точечными мутациями.

Гемофилия В (306900, Xq27.1–q27.2, дефекты генов *F9*, *HEMB*, κ рецессивное) обусловлено наследственным дефектом фактора IX. Синтез фактора IX в гепатоцитах кодируется геном *F9*. Для гена *F9* характерна высокая частота возникновения мутаций (в настоящее время идентифицированы свыше 400 мутаций). Подавляющее большинство из них — замены нуклеотидов. В 40% случаев при тяжёлых ингибиторных формах гемофилии В у пациентов обнаруживают делеции различной протяженности.

Для диагностики гемофилии В используются прямые и непрямые молекулярно-генетические методы. Непрямая диагностика основана на анализе методом ПЦР внутригенных полиморфных сайтов: *TaqI* (в положении 11109–11113); инсерционного полиморфизма (рестриктазы *HinfI* и *DdeI*). Метод ПДРФ-анализа информативен только у 60–70% всех семей с гемофилией В. Прямую диагностику заболевания проводят с использованием ПЦР.

Миодистрофия Дюшена (*310200, Xp21.2, ген *DMD* дистрофина, κ рецессивное) — возникает в результате дефектов гена, кодирующего белок дистрофин, входящий в состав сарколеммы мышечного волокна. Выделяют две клинических формы заболевания: тяжёлую — миодистрофию Дюшена и относительно благоприятную миодистрофию Беккера. При миодистрофии Дюшена дистрофин либо полностью отсутствует, либо подвергается деградации вскоре после синтеза. При форме Беккера дистрофин присутствует в изменённой форме (чаще всего укороченной).

Известны различные мутации гена DMD. В 60% случаев в гене DMD обнаруживают протяжённые делеции, 30% из них локализованы в проксимальной части гена, 70% — в дистальной. Прямой корреляции между тяжестью течения заболевания и протяженностью делеции не отмечают. Нередко выявляют и другие мутации DMD: в 5% — дупликации, в 35% — точечные мутации.

Для диагностики делеций в DMD наиболее часто используют ПЦР.

Для лечения разрабатывают методы генной коррекции (введения ретровирусных или аденовирусных генных конструкций, содержащих полномерную кодую ДНК гена DMD).

Витамин D-резистентный рахит (семейный гипофосфатемический рахит, фосфатный диабет) — группа наследственных заболеваний, обусловленных нарушением всасывания фосфатов в кишечнике (X-сцепленная форма: тип I, *307800; тип II #307810; оба типа — $\times$ доминантное; рецессивная форма: 241520, р; доминантная форма: 193100, R). Тяжесть заболевания может варьировать от некоторой задержки роста до выраженных форм рахита с остеомаляцией. Рахитические изменения начинают развиваться у детей на 1–2-м году жизни. При исследовании крови выявляют снижение концентрации фосфатов, повышение активности щелочной фосфатазы, концентрации кальция и ПТГ обычно в норме.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефициты возникают в результате генетических нарушений в развитии и созревании клеток иммунной системы, вследствие чего повышается чувствительность организма к инфекциям.

Классификация первичных иммунодефицитов

- Преимущественные дефекты продукции АТ.
 - Сцепленная с хромосомой X агаммаглобулинемия.
 - Дефицит IgA и IgG с увеличением синтеза IgM.
 - Общий вариабельный иммунодефицит.
 - Селективный дефицит АТ с нормальным уровнем Ig.
 - Селективный дефицит субклассов IgG.
 - Селективный дефицит IgA.
 - Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорождённых.
 - Лимфопролиферативный синдром, сцепленный с хромосомой X.
- Первичные нарушения клеточного иммунитета, приводящие к комбинированным иммунодефицитам.
 - Гипоплазия тимуса.
 - Множественные комбинированные иммунодефициты, связанные с X-хромосомой;
 - Дефицит аденозин дезаминазы.
 - Дефектная экспрессия HLA Ag.
 - Дефицит Т-клеточных антигенных рецепторов.
 - Клеточный иммунодефицит с нормальным содержанием Ig.
- Иммунодефициты, связанные с другими дефектами.
 - Хроническая гранулематозная болезнь (синдром Вискотта–Олдрича).
 - Атаксия-телеангиэктазия.

Сцепленная с хромосомой X агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) — иммунодефицит, обусловленный блокированием дифференцировки В-лимфоцитов (*300300, Xq21.2–q22, дефект гена *AGMX1*, кодирующего тирозинкиназу; ключевой регулятор развития В-клеток, κ). Выраженность иммунодефицита может варьировать от полного отсутствия всех изотипов Ig и В-лимфоцитов в крови до их умеренного снижения. Количество Т-лимфоцитов и их функциональная активность (клеточный иммунитет) в норме. Заболевание проявляется упорными гнойными инфекциями у детей через 9–12 мес после рождения.

Дефицит IgA и IgG с увеличением синтеза IgM, или синдром гипериммунноглобулинемии M, (*308230, Xq26, дефект лиганда к CD40).

Генетический дефект заключается в наличии мутации в гене лиганда CD40 (CD40L), экспрессирующегося на активированных Т-лимфоцитах. Дефектная экспрессия CD40L приводит к отсутствию вторичного иммунного ответа (синтеза Ig В-лимфоцитами) на Т-зависимый Ag. В сыворотке крови выявляют очень высокие концентрации IgM (до 10 г/л), неопределяемые IgA и IgE и очень низкие IgG (менее 1,5 г/л). Количество В-лимфоцитов может быть нормальным (но они представлены только В-лимфоцитами, несущими IgM). Клинически заболевание проявляется гнойными инфекциями, повышен риск развития аутоиммунной патологии.

Общий вариабельный иммунодефицит. Термин «общий вариабельный иммунодефицит» используют для описания иммунодефицитных состояний, обусловленных нарушением способности В-лимфоцитов превращаться в плазматические клетки. Это весьма гетерогенная группа заболеваний с различными типами наследования. Наиболее частые клинические проявления — рецидивирующие лёгочные инфекции, герпес, лямблиоз, менингоэнцефалиты; характерна высокая частота возникновения злокачественных опухолей.

Селективный дефицит АТ с нормальным уровнем Ig характеризуется избирательной недостаточностью иммунного ответа на определённые Ag (столбнячный, дифтерийный, групповые Ag крови, пневмококковые полисахариды и бактериофаги). Большинство таких людей здоровы, и только некоторые страдают от повторных инфекций. Концентрации IgM и IgG в сыворотке крови обычно нормальные, у части пациентов может быть снижена концентрация IgG₂. Снижение иммунного ответа на полисахаридные Ag часто выявляют у больных серповидноклеточной анемией, аспленией, синдромом Вискотта–Олдрича, Ди-Джорджи.

Селективный дефицит субклассов IgG характеризуется избирательным с снижением концентрации IgG₁₋₄ в крови при нормальном уровне общего IgG. Дефицит IgG₂ может сопровождаться снижением концентрации IgA в крови и часто ассоциируется с рецидивирующими инфекциями. При дефиците IgG₁, IgG₃ и IgG₄ развиваются синуситы, пневмония и бронхоэктазы. Одновременный дефицит IgG₂ и IgG₃ часто сочетается с ювенильным сахарным диабетом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и СКВ.

Селективный дефицит IgA в европейской популяции выявляют с частотой 1 на 500. Концентрация IgA в сыворотке крови менее 0,1 г/л. Предположительно дефект развивается вследствие нарушения созревания продуцирующих IgA В-лимфоцитов. Клинические проявления могут отсутствовать,

в ряде случаев возможны частые инфекционные заболевания, атопия, воспалительными заболеваниями ЖКТ, аутоиммунная патология.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия у новорождённых — задержка образования собственных АТ у детей грудного возраста (в норме начинают активно синтезироваться с 3–12-го месяца жизни), что связывают с замедленной дифференцировкой Т- и В-лимфоцитов. При транзиторной гипогаммаглобулинемии начало выработки собственных АТ может задерживаться до 3-летнего возраста. У части пациентов отмечают повышенную частоту инфекционных заболеваний.

Лимфопролиферативный синдром, сцепленный с хромосомой X характеризуется селективной неспособностью отвечать на инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, что приводит к серьёзным, а иногда и к фатальным инфекционным заболеваниям и приобретённому иммунодефициту. Гены, ответственные за это заболевание, пока не идентифицированы. Т-клеточный иммунитет незначительно нарушен, наблюдается инвертированное соотношение CD4/CD8 и сниженный пролиферативный ответ на митогены, у большинства пациентов снижено количество NK-клеток.

Аномалия Ди-Джорджи — генетический синдром, характеризующийся пороками сердца, расщеплением нёба, гипокальциемией, патологией лицевого скелета и Т-клеточным иммунодефицитом вследствие гипоплазии тимуса. Большинство случаев заболевания (80–90%) связано с делецией локуса 22q11.2 (℞).

Множественные комбинированные иммунодефициты — группа заболеваний, как с аутосомно-рецессивным, так и с X-сцепленным наследованием. Наиболее частая X-сцепленная форма (#312863, мутации γ-цепи рецептора ИЛ-2, ℞ рецессивное) обусловлена дефектом рецептора к ИЛ-2, что приводит к нарушению развития и дифференцировки Т-лимфоцитов и, в меньшей степени, В-лимфоцитов. При исследовании крови у таких пациентов отмечают лимфопению, преимущественно за счёт Т-лимфоцитов. Уже с первых месяцев жизни развиваются кандидоз слизистой оболочки полости рта, рецидивирующие септические состояния, интерстициальная пневмония, отиты, хроническая диарея.

Недостаточность аденозиндезаминазы (*102700, 20q12–q13.11, дефект гена *ADA*, ℞). В результате снижения активности аденозиндезаминазы происходит накопление метаболитов (в частности, дезоксиаденозинтрифосфата) в лимфоидных клетках. Дезоксиаденозинтрифосфат угнетают фермент рибонуклеотидредуктазу, необходимую для синтеза ДНК, в результате чего нарушается пролиферация лимфоцитов. В крови выявляют значительное снижение количества Т-лимфоцитов. Клинические проявления иммунодефицита аналогичны таковым множественных комбинированных иммунодефицитов, кроме того, возможны аномалии скелета.

Дефектная экспрессия HLA (синдром «голых» лимфоцитов) — группа иммунодефицитов, характеризующаяся отсутствием экспрессии HLA I и II класса на поверхности Т- и В-лимфоцитов, моноцитов и других мононуклеарных фагоцитов, что может быть связано с патологией целого ряда генов (#209920, 600005, 600006, 601863, 601861, дефекты генов *MHC2TA*, *RFX5*, *RFXAP*, *C2TA*, все р). Клинически заболевание проявляется упорной диареей, синдромом мальабсорбции, кандидозом, бактериальными инфекциями, интерстициальной пневмонией. При лабораторных исследованиях

выявляют пангипогаммаглобулинемию, отсутствие стимулируемой Ag пролиферации лимфоцитов и клеточноопосредованной цитотоксичности.

Дефицит Т-клеточных антигенных рецепторов характеризуется отсутствием на Т-лимфоцитах антигенных рецепторов (входят в группу белков CD3 комплекса). Клинические проявления варьируемы. Описаны дефициты и аномалии строения γ - и ϵ -цепей CD3.

Клеточный иммунодефицит с нормальным содержанием Ig (синдром Незелофа, *242700, р) характеризуется снижением Т-клеточной функции и уменьшением количества CD4- и CD8-лимфоцитов; концентрация Ig в сыворотке крови в пределах нормы. Клинические проявления — кандидозы кожи и слизистых оболочек, герпетическая инфекция, хроническая пневмония, сепсис и инфекции мочевого тракта.

Хроническая гранулематозная болезнь (синдром Вискотта–Олдрича) проявляется в младенческом или раннем детском возрасте экземой, возвратными и резистентными к лечению инфекциями, и тромбоцитопенией. Описаны все три типа наследования: в основном Х-сцепленный (*301000, Xp11.23–p11.22, дефекты генов *WAS*, *IMD2*, *THC*), реже рецессивный (277970, р) и доминантный (*600903, Я). При исследовании иммунного статуса выявляют прогрессирующую лимфопению, преимущественно за счёт Т-лимфоцитов, количество В-лимфоцитов увеличено, значительное снижение в крови концентрации IgM, и повышение уровней IgA и IgE. К первоначальным клиническим проявлениям могут присоединяться аутоиммунные заболевания (васкулит, гломерулонефрит) и злокачественные лимфопролиферативные опухоли.

Атаксия-телеангиэктазия (208900, ген *ATM*, 11q22–q23, р) характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией, появлением мелких телеангиэктазий (на мочках ушей и склерах) и, у большинства пациентов, рецидивирующими инфекциями. Заболевание связано с дефектами ДНК-топоизомеразы, приводящими к нарушениям регуляции клеточного цикла. В лимфоцитах выявляют частые поломки хромосом, инверсии и транслокации, затрагивающие участки генов Т-клеточного рецептора и комплекса генов Ig. При исследовании иммунного статуса отмечают переменное снижение концентраций в крови IgG₂, IgG₄, IgA и IgE могут вообще отсутствовать. Для данной формы иммунодефицита характерна высокая концентрация АФП в крови.

Диагностика мультифакториальных заболеваний

Многие из фенотипических признаков человека контролируются большим количеством генов. Каждый из этих генов действует независимо от других. Вероятность того, что индивид получит много генов, действующих в одном направлении, невелика. Определённый вклад в нормальное распределение генов вносят внешнесредовые факторы. В большинстве случаев изменчивость фенотипических признаков в популяции отражает совместное действие совокупности генов и факторов внешней среды. Давно известно о существовании «семейной» предрасположенности ко многим распространённым заболеваниям, таким как атеросклероз, ИБС, сахарный диабет, злокачественные опухоли, бронхиальная астма, язвенная болезнь, артериальная гипертензия и др., однако их генетический компонент не наследуется в соответствии с законами Менделя. Эти заболевания разви-

ваются как результат взаимодействия ряда генов с многочисленными средовыми факторами. Такой тип наследования носит название мультифакториального.

В мультифакториальных генетических заболеваниях всегда присутствует полигенный компонент, состоящий из последовательности генов, кумулятивно взаимодействующих друг с другом. Индивид, унаследовавший соответствующую комбинацию этих генов, переходит «порог риска», и с этого момента уже компонент окружающей среды определяет, возникнет ли заболевание у данного лица и насколько оно будет выраженным.

Вариабельность наследственной предрасположенности к заболеваниям обусловлена феноменом генетического полиморфизма. Полиморфными называются гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями — аллелями. Различия между аллелями одного и того же гена, как правило, заключаются в незначительных вариациях его генетического кода, причём последние могут как не отражаться, так и отражаться на фенотипическом уровне (вплоть до клинических проявлений). При неблагоприятном сочетании определённых аллелей может возрастать риск развития различных заболеваний. Данные ассоциации могут носить как прямой характер, если аллельный полиморфизм затрагивает функцию гена, так и иметь «маркёрную» природу, то есть проявляться в результате сцепления какого-либо аллеля с неблагоприятным вариантом истинного «гена заболевания».

Полиморфизм нуклеотидных последовательностей обнаружен во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных участках и т.д. Вариации, затрагивающие непосредственно кодирующие фрагменты гена (экзоны) и отражающиеся на аминокислотной последовательности их продуктов, наблюдают относительно редко. Большинство случаев полиморфизма выражаются либо в заменах одного нуклеотида, либо в вариации количества повторяющихся фрагментов.

Следует отметить, что в настоящее время данные о связи заболеваний с теми или иными генетическими маркёрами для мультифакториальных болезней весьма противоречивы.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

До недавнего времени считали, что в основе ИБС лежат исключительно средовые факторы, однако за последние 25 лет получены данные о том, что такие факторы риска ИБС, как высокая концентрация ХС в сыворотке крови и артериальная гипертензия, в существенной степени генетически обусловлены. К факторам риска ИБС также относятся высокие концентрации фибриногена, гомоцистеина, ЛП(а), апо-Е, повышенная активность АПФ I, которые, как правило, отражают мутации генов, ответственных за их синтез или регуляцию обмена в организме.

Мультифакториальная природа ИБС в настоящее время не вызывает сомнения. Исследование структуры наследственной предрасположенности к ИБС направлено на поиск конкретных генетических факторов, потенциально предопределяющих риск и начало болезни. Важны для понимания генетики ИБС как мультифакториального заболевания следующие положения: физиологический признак в своём качественном или количественном выражении генетически детерминирован; при этом имеет значение эффект

полигении (наследственная предрасположенность к ИБС обусловлена эффектами многих генов), причём на общем полигенном фоне основную роль в могут играть лишь несколько потенциально идентифицируемых «главных генов», а также такое фундаментальное свойство генома, как полиморфизм его локусов.

Среди множества генетически детерминированных факторов риска ИБС основное значение имеют следующие.

- Концентрации в сыворотке крови общего ХС, ЛПНП, апо-В.
- Концентрации в сыворотке крови ЛПВП-ХС, апо-А.
- Концентрации в сыворотке крови ЛП(а).
- Концентрации в сыворотке крови ТГ и ЛПОНП.
- Рецепторная активность ЛПНП.
- Концентрация в плазме крови фибриногена.
- Концентрации в сыворотке крови эстрадиола.
- Гетерозиготность по гомоцистинурии.
- Активность АПФ.

Многочисленные исследования по проблеме атеросклероза и ИБС подтверждают тот факт, что повышение концентрации ХС в крови — один из основных факторов риска в отношении развития этих заболеваний. Развитие ГЛП может быть обусловлено генетическими дефектами и факторами внешней среды (первичные ГЛП), а также такими заболеваниями, как сахарный диабет, патология печени, почек, гормональными нарушениями (вторичные ГЛП). В возникновении первичных ГЛП основную роль играет наследственная предрасположенность. Изучено много наследственных аномалий обмена ЛП, для которых характерно развитие ИБС, но только для некоторых известны точные генетические дефекты, позволяющие диагностировать заболевание.

В настоящее время описано более десятка различных полиморфных сайтов в гене апо-В (*107730, 2p24–p23, ген *APOB*, Ж) или в прилегающих участках гена. Функциональная значимость большинства из них не выяснена, тем не менее в ряде работ обнаружена некоторая ассоциативная связь между уровнями липидов и апо-В в сыворотке крови и вариантами ДНК в гене апо-В. Исследование полиморфизма гена апо-В для рестриктаз *EcoRI*, *MspI*, *PvuII* и *XbaI* показало, что *EcoRI*- и *MspI*-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов обнаруживает выраженную ассоциацию с преждевременным коронарным атеросклерозом. Аллель *RI* обусловлен заменой G→A в позиции 4154 в экзоне 29, приводящей к замене Glu→Lys в T2-пептиде апо-В. *MspI*-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов гена апо-В определяется инсерциями или делециями в гипервариабельном 3'-концевом районе, так и в экзоне 26 гена апо-В.

Гипотезу о существовании патогенетической связи между гипергомоцистеинемией и атеросклерозом впервые выдвинул К. McGully в 1969 г. В последние годы было установлено, что гипергомоцистеинемия часто обусловлена генетическими дефектами ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Наиболее частая причина гипергомоцистеинемии — точечные мутации генов, кодирующих синтез цистатион β-синтетазы (*236200, 21q22.3, ген *CBS*, ρ) и N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы (*236250, ген *MTHFR*).

У гомозигот по дефектному гену цистатион β -синтетазы развиваются го-моцистеинурия, миопия, остеопороз, умственная отсталость, склонностью к тромбозам и раннему развитию атеросклероза. У гетерозигот основным проявлением служит гипергомоцистеинемия.

Установлено более 9 мутаций гена *MTHFR*, наиболее частая из них ко-торая приводит к замене аланинового остатка на валиновый в молекуле фермента, что делает мутантный белок термолабильным. У пациентов с термолабильной формой N(5,10)-метилентетрагидрофолат редуктазы (10–13% представителей европеоидной расы) значительно развиваются ар-териальные и венозные тромбозы [Gaustadnes M. et al., 2000]. Концентра-ция гомоцистеина у них повышается на 50% нормы, особенно при недо-статочном потреблении фолиевой кислоты с пищей.

В настоящее время активно изучают участие АПФ в патогенезе ИБС. АПФ — ключевой компонент ренин-ангиотензиновой системы (образует ангиотензин II, обладающий мощным вазоконстрикторным действием), а также калликреин-кининовой системы (инактивирует вазодилатор бра-дикинин).

Широко распространён генетический полиморфизм гена АПФ, обуслов-ленный наличием/отсутствием Alu-повтора (вставка в 287 пар нуклеоти-дов) в его 16-м интроне. Наличие этого повтора обозначают как I-аллель, отсутствие — как D-аллель. У гомозиготных носителей D-аллеля (DD-ге-нотип) активность АПФ повышена, у гомозиготных носителей I-аллеля (II-ге-нотип) она снижена, а у гетерозигот (ID-генотип) имеет промежуточ-ную величину.

Установлено, что генетический полиморфизм АПФ связан с предрас-положенностью к развитию ИМ, особенно у пациентов без таких факто-ров риска атеросклероза и ИБС, как гиперлипидемия и повышенная масса тела. DD-генотип сопровождается высокой активностью АПФ и способс-твует повышенному образованию ангиотензина II. Ангиотензин II может ускорять развитие атеросклероза, непосредственно повреждая интиму со-судов, ингибировать высвобождения оксида азота (мощного эндогенного релаксирующего фактора) и усиливать действие эндотелина-1.

ТРОМБОЗЫ

В настоящее время выявлено более 30 генов, мутации в которых предрас-полагают к тромбозу. Наиболее важное значение придают гену протеина С (*176860, 2q13–q14, гена *PROC*, R), см. также главу 5. Гетерозиготность по его мутантным формам у больных с тромбозами выявляют в 10–25 раз чаще, чем в среднем в популяции (при гомозиготности развивается мол-ниеносная пурпура новорождённых, обычно с летальным исходом). У ге-терозиготных носителей дефектных генов к 60-летнему возрасту тромбозы развиваются в 100% случаев, тогда как при отсутствии мутаций в гене про-теина С тромбоз выявляют только в 30% случаев [Miletich J.P. et al., 1994].

В настоящее время доказана важная роль в развитии тромбозов гипер-гомоцистеинемии. Последнюю считают независимым и существенным фактором риска развития артериальных и венозных тромбозов, а также атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферичес-ких сосудов [Cattaneo M., 1999; D'Angelo A. et al., 2000]. В основе гипер-гомоцистеинемии лежат генетические дефекты, приводящие к нарушению

синтеза белков-ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина (см. выше раздел «Ишемическая болезнь сердца»).

При гипергомоцистеинемии происходит активация всех компонентов гемостаза — сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменного звеньев [Freyburger G. et al., 1997]. Гомоцистеин обладает цитотоксическим действием на эндотелий, за счёт увеличения образования свободных радикалов, а также ингибирует циклооксигеназную активность в клетках эндотелия и тем самым уменьшает образование простациклина. В тромбоцитах гомоцистеин нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивая высвобождение тромбоксана A_2 , что в свою очередь ведёт к повышению адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Гомоцистеин также способен вызывать активацию фактора V. Все эти эффекты в конечном итоге изменяют баланс между свёртывающей и противосвёртывающей системами крови в пользу преобладания первой и тем самым увеличивают риск тромбоза [Kyrle P. et al., 1997].

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Генетические факторы имеют важное значение в возникновении сахарного диабета, что нашло отражение в этиологической классификации заболевания, принятой Американской диабетической ассоциацией.

Этиологическая классификация сахарного диабета

- Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):
 - иммуно-опосредованный или аутоиммунный сахарный диабет;
 - идиопатический сахарный диабет.
- Сахарный диабет типа 2 (от преимущественно инсулиновой резистентности с относительной или умеренной инсулиновой недостаточностью до преимущественного дефекта секреции инсулина с резистентностью к инсулину).
- Другие специфические типы сахарного диабета.
 - Генетические дефекты β -клеток.
 - Генетические дефекты действия инсулина.
 - Болезни экзокринной части поджелудочной железы.
 - Эндокринопатии.
 - Сахарный диабет, индуцированный ЛС или химикатами.
 - Инфекции.
 - Необычные формы иммуно-опосредованного сахарного диабета.
- Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом.
- Гестационный сахарный диабет.

Генетическая предрасположенность к сахарному диабету типа 1 обусловлена главным образом мутациями генов на коротком плече хромосомы 6, либо вблизи участка главного комплекса гистосовместимости (HLA), и, вероятно, опосредована аутоиммунным механизмом, запускаемым специфическими инфекциями. При сахарном диабете типа 2 ассоциации с определёнными генами HLA не наблюдают. В последние годы установлено, что у больных сахарным диабетом типа 1 чаще выявляют два Ag HLA: B8 и B15. Риск развития сахарного диабета типа 1 в 2,5–3 раза выше у лиц с Ag HLA B15 и B8 (при наличии обоих риск повышается в 8–9 раз).

Предрасположенность к сахарному диабету типа 2, вероятно, определяется группой генов, возможно также, что определённая группа генов высокого риска обеспечивает рецессивный тип наследования.

Несмотря на то что до сих пор нет единого мнения относительно роли генов системы HLA в развитии сахарного диабета, признано, что они могут опосредовать предрасположенность к заболеванию или осуществлять протективное действие. Многочисленные данные свидетельствуют, что в различных этнических группах предрасположенность к сахарному диабету тип 1 сочетается с некоторыми гаплотипами генов системы HLA. Для больных и лиц с высоким риском сахарного диабета тип 1 характерны определённые варианты комбинации генов в диабетогенных локусах. В настоящее время известно более 15 диабетогенных локусов. Наиболее значимы из них: locus генов HLA (хромосома 6), область гена инсулина (хромосома 11); locus сахарного диабета типа 1 (2q) — содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты) и др.

Приблизительно 85% случаев сахарного диабета в развитых странах приходится на тип 2 (инсулиннезависимый сахарный диабет по старой классификации), при котором также велика роль наследственной предрасположенности. Риск сахарного диабета типа 2 у ближайших родственников больных составляет в среднем 40%.

В основе сахарного диабета тип 2 лежат два типа генетических нарушений — дефекты генов, обуславливающие резистентность к инсулину, и дефекты генов, отвечающие за относительный дефицит инсулина. Выделяют моногенные (дефект одного гена) и полигенные (множественные дефекты) формы сахарного диабета тип 2.

К моногенным формам относятся юношеский сахарный диабет типа 2 (MODY) и некоторые варианты с митохондриальным наследованием.

Варианты MODY 1 и 3 обусловлены мутациями генов HNF-4 α (хромосома 20) и HNF-1 α (хромосома 7) соответственно. Продукты генов HNF (печёночный транскрипционный фактор) регулируют экспрессию других генов, контролирующих транспорт и обмен глюкозы и секрецию инсулина в β -клетках. Мутации генов HNF нарушают морфогенез островков поджелудочной железы и приводят к дефектам секреции инсулина. Вариант MODY 1 обычно клинически проявляется между 15 и 25 годами, а вариант 3 — в 10–20 лет. Вариант MODY 2, обусловлен мутациями гена, контролирующего синтез фермента гексокиназы (хромосома 7), играющего ключевую роль в глюконеогенезе в печени и процессе секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

В основе сахарного диабета с митохондриальным наследованием лежат точечные мутации митохондриальной ДНК, которая кодирует 13 ферментов окислительного фосфорилирования. В зависимости от характера и масштаба мутации этот тип сахарного диабета может протекать как инсулинзависимый или как инсулиннезависимый.

В настоящее время активно изучают роль различных генов в возникновении полигенных форм сахарного диабета типа 2. Совсем недавно обнаружена связь риска возникновения сахарного диабета типа 2 с вариантами гена β -3-AR, который, возможно, действует в комбинации с геном IRS-1 [Benecke H. et al., 2000; Walston J. et al., 2000].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И АЛЛЕРГИЯ

Развитие бронхиальной астмы отражает результат воздействия генетических факторов и условий внешней среды. Наследственную отягощённость аллергическими заболеваниями выявляют у 48–68,8% больных. Если оба родителя ребёнка болеют бронхиальной астмой, то вероятность развития у него данного заболевания превышает 60%.

Значительное количество агентов, участвующих в развитии аллергического воспаления при бронхиальной астме, а также влияние негенетических факторов (наличие в среде аллергенов, возраст, климатические особенности и т.д.) сильно осложняет генетический анализ бронхиальной астмы. К настоящему моменту идентифицировано более 20 генов, возможно, имеющих значение в развитии бронхиальной астмы и атопии (табл. 10-9). Приведённый список этот отнюдь не полон и постоянно расширяется.

Таблица 10-9. Гены, возможно, имеющие значение в развитии бронхиальной астмы и атопии

Ген	Хромосома	Функция	Источник литературы
IL5RA	3p26–p24	Рецептор к ИЛ-5	Ober C. et al., 1998
BHR1	5q31–33		Postma D.S. et al., 1995
ИЛ-3, 4 5, 9, 13	5q31.1	Регуляция пролиферации и дифференцировки гемопоэтических и лимфотических клеток; продукция IgE; дифференцировка эозинофилов	Le Beau M.M. et al., 1993; Walley A.J. et al., 1996; Laitinen T. et al., 1997
GM-CSF	5q31.1	Фактор роста гранулоцитов	Meyers D.A. et al., 1994
ADRB2R	5q32–q34	Бронходилатация	Turki J. et al., 1995
TNF- α	6p21.3–p21.1	Цитокин воспаления	Moffatt M.F. et al., 1997
TNF- β	6p21.3–p21.1	Цитокин воспаления	Moffatt M.F. et al., 1997
HLA-DR	6p23–21	Представление Ag	Holgate S.T., 1997
IGEL	11q12–q13	Контроль уровня IgE	Cookson W.O.C.M. et al., 1992
FCER	11q12–q13	Компонент рецептора IgE тучных клеток	Hill M.R. et al., 1996
CC16	11q12–q13	Противовоспалительный агент	Gao P.S. et al., 1998
IFNG (ИЛ-18)	12q15–q24.1	Дифференциация Т-хелперов	Barnes K.C. et al., 1996
NOS1	12q15–q24.1	Синтез оксида азота	Barnes K.C. et al., 1996
HTR2	13q14–q21	Рецептор серотонина	Mao H.Q. et al., 1996
IL4R	16p12.1–p11.2	Рецептор к ИЛ-4	Mitsuyasu H. et al., 1998
IL9R	Xq28, Yq	Рецептор к ИЛ-9	Holroyd K. et al., 1998

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

В подавляющем большинстве случаев злокачественные опухоли развиваются у генетически предрасположенных лиц, на которых в какой-то промежуток времени воздействовали средовые канцерогенные факторы. Возникновение таких форм рака не подвержено наследованию по закону Менделя (мультифакториальные или спорадические формы).

Некоторые формы рака обусловлены мутациями в одном гене (моногенные) и наследуются по законам Менделя (наследственные или семейные формы). Наследственную природу имеют ретинобластома, нейробластома, опухоль Вильмса, семейный полипоз толстой кишки, некоторые формы рака молочной железы и многие другие.

- Ретинобластома — довольно распространённая злокачественная опухоль у детей, наследуемая по аутосомно-доминантному типу (180200, ген *RBI*, 13q14.1-q14.2) с пенетрантностью более 90% (то есть только у 10% носителей мутантного гена роста опухоли нет). Эта опухоль развивается в раннем детском возрасте из нервных клеток сетчатки глаза. Обнаружить диагностическую мутацию довольно сложно. Приблизительно 85% составляют одиночные точечные мутации, которые можно идентифицировать только прямыми молекулярно-генетическими методами. В случае ранней диагностики ретинобластомы и своевременного лечения вероятность выживания и сохранения зрения поражённого глаза (глаз) довольно высока.
- Семейный полипоз толстой кишки (*114500, 5q21, ген *APC*, $\Re$) характеризуется множественными аденоматозными полипами толстой кишки. Полипы появляются в раннем возрасте и чаще локализуются в ректосигмовидной области. Ген семейного полипоза *APC* в настоящее время клонирован. Наследуемые мутации гена *APC* приводят к возникновению рака в 100% случаев [Rozen P. et al., 1999]. При семейном полипозе толстой кишки также могут наблюдаться папиллярная карцинома щитовидной железы, опухоли мозга, саркомы, опухоли тонкой кишки, желудка, гепатобластомы, карцинома поджелудочной железы. Близкие родственники больных семейным полипозом толстой кишки должны обследоваться на предмет выявления мутаций в гене и находиться под постоянным врачебным контролем с 10–12-летнего возраста.
- Семейная форма рака молочной железы составляет приблизительно 5% всех случаев заболевания. Основные гены предрасположенности к развитию рака молочной железы — *BRCA1* (113705, 17q21, $\Re$) и *BRCA2*. Анализ участков хромосом, содержащих гены *BRCA1* и *BRCA2*, в образцах опухолей больных с наследственно обусловленным раком молочной железы выявил потери нормального (не мутированного) аллеля, что позволило классифицировать *BRCA1* и *BRCA2*, как гены-супрессоры опухоли [Bell D.W. et al., 2002]. В клетках, лишённых генов *BRCA1* или *BRCA2*, накапливаются хромосомные аномалии, нарушается контроль за целостностью генома и транскрипцией генов, они становятся более чувствительными к радиационному облучению, что в конечном итоге способствует хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клетки [Davies A.A. et al., 2001]. Выделение генов, ответственных за наследственную предрасположенность к раку

молочной железы, создало принципиально новые возможности медико-генетического консультирования и профилактики заболевания. При обнаружении мутантных генов BRCA1 и/или BRCA2 методом ДНК-диагностики риск рака молочной железы составляет 80–90% [Ford D. et al., 1998]. Проведение периодических осмотров носителей мутаций позволяет своевременно выявить начало заболевания, что обеспечивает эффективное лечение. В ряде исследований показана высокая эффективность профилактической мастэктомии у женщин с наличием перечисленных мутаций. Поэтому своевременное выявление мутаций и хирургическое вмешательство рассматриваются в настоящее время как высокоэффективные методы профилактики рака молочной железы [Grann V.R. et al., 1998; Hartmann L.C. et al., 1999; Rebbeck T.R. et al., 1999]. Кроме того, доказана профилактическая эффективность приёма тамоксифена в отношении риска развития злокачественных новообразований молочной железы у женщин с генетически повышенным риском этого заболевания [Fisher B. et al., 1998]. Другие гены, обуславливающие предрасположенность к раку молочной железы, представлены в табл. 10-10.

Таблица 10-10. Наследственные синдромы, ассоциированные с повышенным риском развития рака молочной железы

Синдром	Гены	Форма ракового заболевания
Наследственный рак молочной железы и яичников Фромени	BRCA1, BRCA2 TP53	Молочная железа, яичник, простата и прямая кишка Молочная железа, мягкие ткани и остеосаркома, нервная система, надпочечники и другие виды детского рака и ранних форм рака
Многоочаговая гамартома	PTEN	Молочная железа, щитовидная железа и многоочаговая гамартома
Пейтца–Егерса, рак молочной железы	STK11	ЖКТ, яичники и молочная железа
Атаксия–телеангиэктазия Торре (наследственная неполипоидная колоректальная опухоль)	AMT HMSH2, hMLH1 и др.	Молочная железа Молочная железа, прямая кишка, яичник, эндометриальный и другие

- Наследственные факторы имеют важное значение в развитии рака предстательной железы. Приблизительно у 10% пациентов выявляют мутации в генах высокого риска развития рака предстательной железы; у 20–40% — в генах, обуславливающих умеренный риск заболевания [Schaid D.J. et al., 1998]. Недавно клонирован ген HPC2, ряд мутаций которого приводит к высокому риску рака предстательной железы (приблизительно 10-кратное увеличение по отношению к среднепопуляционному); другая часть мутаций увеличивает риск заболевания только в 2–3 раза [Tavtigian S.V. et al., 2001]. Приблизительно 5% случаев семейной формы рака предстательной железы связаны с мутациями гена BRCA2, обуславливающего наследственную предрасположенность

к раку молочной железы. Умеренный риск рака предстательной железы ассоциирован с числом триплетных GAG повторов в гене рецептора андрогенов AR, вариантами генов SRD5A2, GST и полиморфизмом в районе ARE1 простатспецифического Ag [Gsur A. et al., 2002; Nam R.K. et al., 2001]. Получены многообещающие результаты по исследованию связи рака предстательной железы с геном MSR1 (SR-A), который находится на хромосоме 8 (8p22).

- **МЭН.** Известно несколько типов МЭН, все они наследуются по ауто-сомно-доминантному типу. Тип I (синдром Вермера, *131100, 11q13, ген *MEN1*, $\mathfrak{R}$) характеризуется развитием опухолей парашитовидных желёз, островков Лангерганса поджелудочной железы и гипофиза. Тип IIa (синдром Сиппла, #171400, 10q11.2, онкоген *RET*, [164761], $\mathfrak{R}$) и IIb (#162300, 10q11.2, онкоген *RET*, $\mathfrak{R}$) чаще всего проявляется медулярной карциномой щитовидной железы, а также феохромоцитомой и гиперплазией парашитовидных желёз. В развитых странах широкое распространение получил генетический скрининг на выявление предрасположенности к развитию медулярного рака щитовидной железы, который наиболее часто развивается в рамках МЭН IIa (выявление мутаций *RET*-мутации). Материалом для анализа служат лейкоциты крови пациента и биопсийный материал щитовидной железы. В случае выявления мутации в лейкоцитах периферической крови можно быть уверенным в том, что у данного пациента медулярный рак щитовидной железы является проявлением МЭН IIa или имеет семейный-характер. При отсутствии мутации *RET*-протоонкогена в лейкоцитах и наличии её в самой опухоли с большой уверенностью можно говорить о спорадическом медулярном раке щитовидной железы. Если мутация отсутствует как в лейкоцитах, так и в самой опухоли, окончательного заключения сделать невозможно и необходимо наблюдать пациента.

В табл. 10-11 приведены другие частые наследственные формы злокачественных новообразований и соответствующие им генетические нарушения. Следует отметить, что установление типа мутации при острых лейкозах, может быть использовано для определения прогноза течения заболевания. Так, при наличии транслокации (8, 21) у больных с лейкозом M2 по ФАБ-классификации, инверсии в 16 хромосоме при M4 лейкозе, транслокации (8, 21) при M3 лейкозе прогноз хороший; в то время как при инверсии в 3 хромосоме у больных с M1 или M4 лейкозами, генетических мутациях в 11q23 при M4 и M5 лейкозах — плохой.

Таблица 10-11. Хромосомные нарушения при различных новообразованиях

Новообразование	Хромосомные нарушения	Хромосомная локализация гена
Лейкозы:		
Хронический миелолейкоз	Транслокация	9q34 и 22q11
Острый нелимфоцитарный		
M1	Транслокация	9q34 и 22q11
M2	Транслокация	8q22 и 21q22
Хронический лимфоцитарный	Трисомия	12

Окончание табл. 10-11

Острый лимфоцитарный		
L1–L2	Транслокация	9q34 и 12q11
L2	Транслокация	4q21 и 11q23
L3	Транслокация	8q24 и 14q32
Лимфома:		
Беркитта	Транслокация	8q24 и 14q32
Фолликулярная	Транслокация	14q32 и 18q21
Злокачественные солидные опухоли:		
Мелкоклеточный рак лёгкого	Делеция	3p14-23
Нейробластома	Делеция	1p31 и 3p36
Опухоль Вильмса	Делеция	11p13

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз — аутоиммунное заболевание неясной этиологии, характеризующееся поражением белого вещества головного и спинного мозга (демиелинизацией) при непосредственном участии активированных Т-лимфоцитов и макрофагов. Генетическим факторам отводится важная роль в развитии рассеянного склероза.

Современные представления о патогенезе рассеянного склероза основаны на мультифакториальном наследовании заболевания, подразумевающим участие нескольких генетических локусов, обуславливающих предрасположенность к развитию заболевания, и внешних факторов. Сочетание таких воздействий формирует патологический процесс — хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизацию (табл. 10-12).

Рассеянный склероз ассоциирован с определёнными аллелями генов вариабельных цепей молекул HLA — DR и DQ, которые наследуются сцепленно. Этот гаплотип, обозначаемый по Международной номенклатуре как DRB1*1501, DQA1*0102-DQB1*0602, соответствует гаплотипу Dw2 при клеточном типировании. Данные гены расположены на хромосоме 6, у больных рассеянным склерозом их выявляют в 60%, по сравнению с 20% в общей популяции [Francis D. et al., 1987].

Таблица 10-12. Основные факторы, участвующие в формировании демиелинизирующих повреждений в ЦНС

Генетические факторы	Экзогенные факторы	Другие факторы
HLA DR2	Вирусные и бактериальные инфекции	Особенности питания
Гены Т-клеточного рецептора	Токсины	
Гены фактора некроза опухолей	Травмы головы	
Гены вариабельных участков тяжёлых цепей Ig		
Гены белков миелина		

Также существуют сведения, что генетическая предрасположенность к развитию рассеянного склероза может быть связана с локусами генов

Аг-распознающего Т-клеточного рецептора, фактора некроза опухолей- α , переменных участков тяжёлых цепей Ig, а также генов белков миелина (основного белка миелина и миелин-олигодендроцитарного гликопротеина) и др.

АЛКОГОЛИЗМ

Алкоголизм обычно формируется при наличии определённых факторов генетической и биохимической предрасположенности. Наследственная предрасположенность к развитию алкогольной зависимости относится к полигенной. Основные направления в изучении наследственной предрасположенности к алкоголизму связаны с исследованиями роли генетических факторов, детерминирующих действие алкоголя на рецепторы головного мозга и его метаболизм в организме. Результаты последних исследований подтверждают, что подверженность алкоголизму ассоциирована с повышенной толерантностью к этанолу, то есть с более высокими пороговыми чувствительности ЦНС к алкоголю.

- В настоящее время активно изучают действия алкоголя на различные структуры ЦНС. Известно, что алкоголь оказывает свое влияние, взаимодействуя с рецепторами различных нейромедиаторов. Рецепторы нейромедиаторов ЦНС генетически детерминированы, поэтому возникновение мутаций в них может служить одной из причин наследственной предрасположенности к алкоголизму. В частности, установлена ассоциация алкоголизма с определёнными аллелями генов рецепторов γ -аминомасляной кислоты и дофамина ЦНС.
- Метаболизм этанола, главным образом его окисление, осуществляется в печени с участием трёх ферментных систем: алкоголь дегидрогеназы, альдегид дегидрогеназы и цитохрома P4502E1 (CYP2E1). Молекулярная структура и функциональная активность этих ферментов генетически детерминированы, причём для них характерен генетический полиморфизм. Различные аллели генов кодируют подгруппы ферментов, которые отличаются по скорости метаболизма этанола. Возникновение мутаций в генах приводит к синтезу функционально неполноценных ферментов. Ряд аллелей указанных ферментов (особенно алкоголь дегидрогеназы) ассоциируются с наследственной предрасположенностью к алкоголизму.

ОСТЕОПОРОЗ

Генетические факторы играют существенную роль в возникновении и патогенезе остеопороза. Последний считается мультифакториальным заболеванием, однако не отрицается возможность выявления в будущем «главного» гена остеопороза [Little R.D. et al., 2002; Ralston S.H. et al., 2002]. К настоящему времени установлен ряд генов, ассоциирующихся с риском развития остеопороза — гены рецептора витамина D, коллагена I альфа (COL1A1) и рецептора эстрогена [Gennari L. et al., 2002].

В 1994 г. было установлено, что генетическая детерминация снижения костной массы и повышения частоты переломов связаны с единственным геном, контролирующим рецепторы 1,25-дигидроксивитамина D₃ [Morrison N.A. et al., 1994]. Исследования показали, что у женщин с генотипом BB (16% общей популяции) пороговые изменения плотности костной ткани, при

достижении которых повышается риск переломов позвонков, наступают на 11 лет раньше, чем при нормальном старении. Зависимость между генотипом рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D₃ и пороговым возрастом возникновения переломов, приведена в табл. 10-13 [Morrison N.A. et al., 1994].

Таблица 10-13. Зависимость между генотипом рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D₃ и пороговым возрастом возникновения переломов

Генотип	Пороговый возраст возникновения переломов позвонков	Пороговый возраст возникновения переломов бедра
BB	65	63
Bb	69	Нет данных
bb	76	71

Определённые варианты гена COL1A1 ассоциированы преимущественно с плотностью кости или костной массой, а также повышенным риском переломов [Mann V. et al., 2001]. Аналогичная зависимость установлена и в отношении гена эстрогенового рецептора.

ДНК-диагностика повышенного риска развития остеопороза может стать одной из основ для проведения профилактических мероприятий с учётом индивидуальных генотипических особенностей, что позволит повысить их эффективность.

Глава 11

Токсикологические исследования

Токсикологические исследования играют важнейшую роль в диагностике различных отравлений. При проведении специфических токсикологических исследований очень важно получить результаты анализов в максимально короткие сроки (1–2 ч). В настоящее время для решения этой задачи наиболее широко используют следующие методы: газовую хроматографию (ГХ), газовую спектрометрию с масс-спектрометрией (ГХ-МС), жидкостную хроматографию под повышенным давлением (ЖХ), тонкослойную хроматографию (ТХ), кинетическое взаимодействие микрочастиц в растворе (КВ), ИФА (EIA), ИФА с моноклональными АТ (CEDIA), РИА, флюоресцентную поляризацию (ФП, FPIA) и др. В последние годы для экспресс-диагностики целого ряда отравлений разработаны тест-полоски (ТП), которые позволяют в течение нескольких минут качественно или полуколичественно выявить токсические компоненты или их метаболиты в моче. В табл. 11-1. представлена краткая характеристика основных методов, используемых в токсикологии.

Таблица 11-1. Характеристика основных токсикологических методов

Метод	Подготовка пробы	Прибор	Чувствительность, нг/мл	Длительность анализа, мин	Множество определяемых веществ	Аналитическая сложность
ИФА, CEDIA, РИА	Нет	Да	25–1000	2–5	Нет	Средняя
ТХ	Да	Нет	100–1000	60	Да	Высокая
ГХ	Да	Да	50–100	60	Да	Высокая
ГХ-МС	Да	Да	10–100	60	Да	Высокая
ЖХ	Да	Да	50–100	60	Да	Высокая
ФП	Нет	Да	25–1000	2–5	Нет	Средняя
ТП	Нет	Нет	1–2 мкг/мл	5–10	Нет	Низкая

Выбор метода или методов исследования зависит в основном от физико-химических свойств токсических веществ и задач, стоящих перед клиницистом.

В клинической практике наблюдают отравления широким спектром токсических веществ. Ниже рассмотрены отравления, при которых результатам лабораторных исследований отводится важная роль в диагностике и контроле за эффективностью лечения.

Спирты

Этиловый и многие другие спирты с потенциально токсическими эффектами широко используют в промышленности. В клинической практике наряду с интоксикацией этанолом наиболее часто наблюдают отравления метанолом и этиленгликолем.

Этанол

Этиловый спирт (этанол, C_2H_5OH) обладает седативно-гипнотическим действием. При приёме внутрь этанол, так же как метанол, этиленгликоль и другие спирты, легко абсорбируется из желудка (20%) и тонкой кишки (80%) благодаря его малой молекулярной массе и растворимости в липидах. Скорость абсорбции зависит от концентрации: например, в желудке она максимальна при концентрации приблизительно 30%. Пары этанола могут легко абсорбироваться в лёгких. После приёма этанола натошак максимальная концентрация в крови достигается через 30 мин. Наличие пищи в кишечнике задерживает всасывание. Распределение этанола в тканях организма происходит быстро и равномерно. Более 90% поступившего этанола окисляется в печени, оставшийся выделяется через лёгкие и почки (в течение 7–12 ч). Количество алкоголя, окисляемое за единицу времени, приблизительно пропорционально массе тела или печени. Взрослый человек может метаболизировать 7–10 г (0,15–0,22 моль) этанола в час.

Метаболизм этанола осуществляется главным образом в печени с участием двух ферментных систем: алкоголь дегидрогеназы и микросомальной этанооксидазы (МЭОС).

Главный путь метаболизма этанола связан с алкоголь дегидрогеназой — Zn^{2+} -содержащим цитозольным ферментом, катализирующим превращение спирта в ацетальдегид. Этот фермент находится преимущественно в печени, но присутствует и в других органах (например, в головном мозге и желудке). У мужчин значительное количество этанола метаболизируется алкоголь дегидрогеназой желудка. МЭОС включает оксидазы со смешанной функцией. Промежуточным продуктом метаболизма этанола с участием МЭОС также является ацетальдегид.

Полагают, что при концентрации алкоголя в крови ниже 100 мг% (22 нмоль/л) его окисление осуществляется преимущественно алкоголь дегидрогеназой, тогда как при более высоких концентрациях МЭОС начинает играть более значительную роль. В настоящее время не доказано, что при хроническом употреблении алкоголя активность алкоголь дегидрогеназы повышается, но достоверно установлено, что при этом увеличивается активность МЭОС. Более 90% ацетальдегида, образовавшегося из этанола, окисляется в печени до ацетата с участием митохондриальной альдегид дегидрогеназы. Обе реакции превращения этанола НАД-зависимы. Дефицит НАД вследствие его потребления при алкогольной интоксикации может блокировать аэробный метаболизм и ограничивать превращение конечного продукта гликолиза углеводов и аминокислот — молочной кислоты. Лактат накапливается в крови, вызывая метаболический ацидоз.

Механизм действия алкоголя на ЦНС неизвестен. Вместе с тем установлено, что нефизиологические концентрации этанола ингибируют ионные насосы, ответственные за генерацию электрических нервных импульсов. В результате этого алкоголь подавляет функции ЦНС, подобно другим анестетикам. При алкогольной интоксикации развиваются типичные эффекты передозировки седативно-гипнотического средства наряду с сердечно-сосудистыми эффектами (вазодилатация, тахикардия) и раздражением ЖКТ. Зависимость между концентрацией этанола в крови и клиническими проявлениями интоксикации представлена в табл. 11-2. Смертельная доза

этанол при однократном приёме составляет от 4 до 12 г на 1 кг массы тела (в среднем 300 мл 96% этанола при отсутствии толерантности к нему). Алкогольная кома развивается при концентрации этанола в крови выше 500 мг%, а смерть — выше 2000 мг%.

Таблица 11-2. Зависимость между концентрацией этанола в крови и моче, и клиническими проявлениями интоксикации

Концентрация этанола, мг%		Стадия алкогольного опьянения	Клинические проявления
кровь	моча		
10–50	10–70	Трезвое состояние	Слабое влияние на большинство людей
40–100	30–140	Эйфория	Снижение самоконтроля и времени реакции (на 20%)
100–200	75–300	Возбуждение	Нарушение координации, потеря критики, удлинение времени реакции (на 100%)
200–300	300–400	Спутанность сознания	Дезориентация, неясная речь, нарушение чувствительности, потеря памяти
300–400	400–500	Ступор	Нарушение способности стоять или идти
Более 500	Более 600	Кома	Нарушение дыхания, подавлены все рефлексы
Более 2000	Более 2400	Смерть	Респираторный паралич

Неустойчивость походки, неразборчивая речь и трудности при выполнении простых заданий становятся очевидными при концентрации этанола в плазме крови приблизительно 80 мг%. В связи с этим в ряде стран эта величина служит границей для запрещения управления автотранспортом. Мастерство водителя снижается даже при более низких концентрациях этанола. На рис. 11-1 показана относительная вероятность дорожно-транспортного происшествия в зависимости от концентрации этанола в крови [Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К., 2000].

При определении концентрации этанола в сыворотке крови следует иметь в виду, что она на 10–35% выше, чем в крови. При использовании метода определения этанола с алкоголь дегидрогеназой другие спирты (например, изопропанол) могут служить субстратами и вызывать интерференцию, что приводит к получению ложноположительных результатов.

Степень интоксикации зависит от трех факторов: концентрации этанола в крови, скорости подъема уровня алкоголя и времени, в течение которого сохраняется повышенный уровень этанола в крови. Характер потребления, состояние слизистой ЖКТ и присутствие в организме ЛС также оказывают влияние на степень интоксикации.

Для оценки уровня этанола в крови необходимо использовать следующие правила.

- Пик концентрации алкоголя в крови достигается через 0,5–3 ч после приёма последней дозы.
- Каждые 30 г водки, стакан вина или 330 мл пива повышают концентрацию этанола в крови на 15–25 мг%.

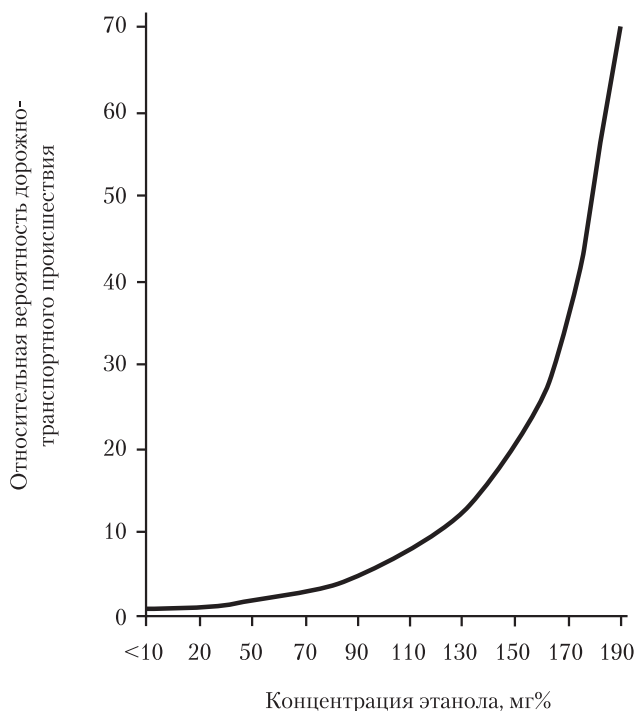


Рис. 11-1. Относительная вероятность дорожно-транспортного происшествия в зависимости от концентрации этанола в крови

- Женщины усваивают алкоголь быстрее, чем мужчины, и его концентрация в крови на 35–45% выше; в течение предменструального периода концентрация этанола в крови повышается быстрее и в большей степени.
- Приём пероральных контрацептивов повышает концентрацию этанола в крови и увеличивает продолжительность интоксикации.
- Концентрация этанола в моче не очень хорошо коррелирует с его уровнем в крови, поэтому не может быть использована для оценки степени интоксикации.
- У пожилых людей интоксикация развивается быстрее, чем у молодых.

Используемые в настоящее время для определения алкоголя дыхательные тесты имеют свои особенности и ограничения. Концентрация этанола в выдыхаемом воздухе составляет приблизительно 0,05% от концентрации в крови, то есть 0,04 мг% (0,04 мг/л) при концентрации в крови 80 мг% (800 мг/л), что достаточно для его выявления дыхательными тестами.

В табл. 11-3 приведены ориентировочные данные по времени обнаружения этанола в выдыхаемом воздухе в зависимости от дозы принятого алкоголя.

Таблица 11-3. Время обнаружения этанола дыхательными тестами

Вид алкоголя	Доза, мл	Время обнаружения, ч
Водка 40°	50	1,5
Водка 40°	100	3,5
Водка 40°	200	7
Водка 40°	250	9
Водка 40°	500	18
Коньяк	100	4
Шампанское	100	1
Коньяк и шампанское	150	5
Портвейн	200	3,5
Портвейн	300	4
Портвейн	400	5
Пиво 6°	500	0,75
Пиво ниже 3,4°	500	Не определяется

Метанол

Метанол (CH_3OH , древесный спирт, метиловый спирт) может всасываться через кожу, дыхательные пути или ЖКТ. При попадании в ЖКТ метанол быстро всасывается и распределяется в жидкостях организма. Основной механизм элиминации метанола у человека — окисление до формальдегида, муравьиной кислоты и CO_2 . Метаболизм протекает в печени с участием алкоголь дегидрогеназы. Особая чувствительность человека к токсическому действию метанола связана с фолатзависимой продукцией формиата, а не с самим метанолом или промежуточным продуктом метаболизма — формальдегидом. Этанол имеет более высокое сродство к алкоголь дегидрогеназе, чем метанол. Поэтому насыщение фермента этанолом может уменьшить образование формиата и часто используется для лечения острой интоксикации метанолом. Ингибитор алкоголь дегидрогеназы метилпиразол самостоятельно или в сочетании с этанолом оказывает хороший терапевтический эффект при отравлении метанолом и этиленгликолем.

Тяжёлые отравления метанолом обычно наблюдают у лиц, страдающих алкоголизмом, и могут не распознаваться до тех пор, пока не появятся характерные симптомы, наиболее важный и ранний из которых — нарушение зрения («картина снегопада, метели»). В тяжёлых случаях может ощущаться запах формальдегида при дыхании больного, этот же запах может иметь моча. Летальная доза метанола при приёме внутрь составляет от 60 до 250 мл, в среднем 100 мл (без предварительного приёма алкоголя), хотя в отдельных случаях приём даже 15 мл может оказаться фатальным.

При подозрении на отравление метанолом необходимо как можно быстрее определить его концентрацию в крови. Вместе с тем концентрация формиата в крови — более точный индикатор тяжести отравления. Токсической считается концентрация метанола в крови 30 мг% и выше (фор-

миата — 3,6 мг% и выше), смертельной — более 80 мг%. Дополнительные лабораторные данные, свидетельствующие в пользу отравления, — метаболический ацидоз с повышением анионного интервала и осмолярности. Снижение содержания бикарбоната сыворотки также характерный признак тяжёлого отравления метанолом и показание для лечения этанолом.

Перед началом лечения в крови, помимо концентрации метанола, необходимо определить уровень этанола и этиленгликоля.

Этанол для лечения отравлений применяют в тех случаях, когда концентрация метанола в крови превышает 20 мг% или когда развивается метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом. Этанол замедляет метаболизм метанола, снижая его токсичность. Первоначальная доза этанола составляет 600 мг/кг, поддерживающая — 100–150 мг/кг. При использовании в лечении этанола необходимо добиться, чтобы его концентрация в крови была 100–150 мг%, и поддерживать такой уровень до тех пор, пока концентрация метанола не станет ниже 10 мг% (формата ниже 1,2 мг%). Если определить концентрацию метанола невозможно, этанол назначают не менее 5 сут больным, которым не проводят гемодиализ, и 1 сут больным на диализе.

Этиленгликоль

Этиленгликоль ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$) — двухатомный спирт, широко применяемый в теплообменниках, антифризовых составах и как промышленный растворитель. При приёме внутрь этиленгликоль быстро всасывается в желудке и кишечнике. Выделяется в неизменном виде почками (20–30%) и окисляется в печени (приблизительно 60%). Как и другие спирты, этиленгликоль метаболизируется алкоголь дегидрогеназой печени с образованием гликолевого альдегида, глиоксаля и оксалата. Оксалат может откладываться в канальцах почек, вызывая ОПН. Период полувыведения этиленгликоля составляет приблизительно 3 ч, смертельной считается доза 100 мл.

В клинической картине отравления этиленгликолем выделяют три стадии:

- стадия I (от 30 мин до 12 ч) характеризуется нарушениями со стороны ЦНС, такими как транзитное возбуждение, сменяющееся угнетением, ступор, кома, судороги;
- стадия II (от 12 до 24 ч) проявляется нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем (тахипноэ, цианоз, отёк лёгких) и прогрессирующим угнетением деятельности ЦНС;
- стадия III (48–72 ч) характеризуется развитием ОПН, кроме того, возможны генерализованные судороги.

Концентрация этиленгликоля в сыворотке крови выше 20 мг% считается токсической, а выше 200 мг% — смертельной.

Отмечают тяжёлый метаболический ацидоз, повышение концентрации миоглобина, активности КК, осмолярности, снижение концентрации кальция, наличие большого количества оксалатов в моче. В состав антифризов часто входит флюоресцеин, поэтому можно обнаружить флюоресценцию мочи при её освещении лампой Вуда.

Проведение гемодиализа показано всем пациентам при концентрации этиленгликоля в крови больше 50 мг%, развитии почечной недостаточности или тяжёлого метаболического ацидоза.

Изопропанол

Изопропанол (C_3H_7OH , изопропиловый спирт) используется в промышленности и клинической лабораторной диагностике в качестве растворителя. Он менее токсичен, чем метанол и этиленгликоль.

Отравления изопропанолом наблюдают в клинической практике не часто. При попадании в организм изопропанол быстро всасывается и метаболизируется алкоголь дегидрогеназой с образованием ацетона, CO_2 и воды. Период полувыведения изопропанола составляет приблизительно 3 ч, летальной считается доза 250 мл. Клиническая картина отравления проявляется головокружением, смазанной речью, головной болью, тошнотой, рвотой, болями в животе, геморрагическим гастритом, диареей, атаксией, артериальной гипотензией, ступором и комой. В дальнейшем развивается брадикардия, рабдомиолиз и гемолиз. Концентрация изопропанола в крови выше 40 мг% расценивается как тяжёлая интоксикация, при концентрации выше 100 мг% развивается кома, летальной считают концентрацию выше 350 мг% [Nicoll D. et al., 1997]. Тяжёлый метаболический ацидоз и высокий анионный интервал часто сопровождают отравления изопропанолом, но не являются специфичными. Характерны лактацидоз и высокая концентрация ацетона в крови и моче. Присутствие ацетона в крови и моче, особенно в высоких концентрациях, у больных в коматозном состоянии предполагает отравление изопропанолом.

Метанол, этиленгликоль и изопропанол метаболизируются аналогично этанолу и также вызывают метаболический ацидоз, хотя истинные продукты метаболизма этих спиртов различны. Метаболиты значительно более токсичны, чем сами спирты. Основные проявления интоксикации различными спиртами суммированы в табл. 11-4.

Таблица 11-4. Характеристика токсического действия различных спиртов

Спирт	Метаболиты	Ацидоз	Кетоз	Клинические проявления
Этанол	Ацетальдегид	+	+	Алкогольный кетоацидоз
Этиленгликоль	Гликолевый альдегид Глиоксаль	++	–	Почечная недостаточность
Метанол	Формальдегид Формиат	++	–	Слепота
Изопропанол	Ацетон	–	++	Геморрагический трахеобронхит, гастрит

Моноксид углерода

Моноксид углерода (CO , оксид углерода, угарный газ) — газ без цвета, вкуса и запаха, не вызывающий раздражения, продукт неполного сгорания. Он входит в состав многих промышленных газов (доменный, генераторный, коксовый); содержание монооксида углерода в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания может достигать 1–13%.

Моноксид углерода при вдыхании соединяется с кислородсвязывающими участками Hb (обладает сродством к Hb в 220 раз большим, чем кислород). Образовавшийся продукт — $HbCO$ — не может присоединять

кислород. Более того, присутствие НbCO уменьшает диссоциацию кислорода от оставшегося оксигемоглобина, что уменьшает транспорт кислорода в ткани. Сильнее всех при этом страдают головной мозг и сердце. У здоровых некурящих взрослых людей уровень НbCO в крови составляет менее 1%. Этот уровень соответствует эндогенному образованию СО при катаболизме гема. У курящих лиц содержание НbCO достигает 5–10%. У людей, находящихся в атмосфере, содержащей 0,1% СО, уровень НbCO в крови может достигать 50% [Катцунг Б.Г., 1998].

Основные признаки интоксикации СО связаны с гипоксией и развиваются в следующей последовательности: психомоторные нарушения, головная боль и чувство сдавления в височной области, спутанность сознания, тахикардия, одышка, обморок и кома. В дальнейшем развивается глубокая кома, судороги, шок и остановка дыхания. Прослеживается индивидуальная вариабельность клинических проявлений интоксикации при конкретной концентрации НbCO в крови (табл. 11-5). При уровне НbCO ниже 15% симптомы отравления редко возникают; коллаптоидное состояние и обмороки могут наблюдаться при концентрации приблизительно 40%; а при концентрации выше 60% может быть смертельный исход.

Помимо определения НbCO в крови, для которого необходимо специальное оборудование, существует более простой способ диагностики отравления СО. Кровь, содержащая СО, при добавлении 1% раствора танина приобретает красный оттенок, не содержащая СО — серый [Хэгглин Р., 1997].

Таблица 11-5. Зависимость между концентрацией НbCO в крови и клиническими проявлениями [Lehmann С.А., 1998]

Концентрация НbCO, %	Клинические проявления
0–2	Симптомы отсутствуют
2–5	Обнаруживают у умеренных курильщиков, обычно симптомы отсутствуют, но может отмечаться снижение интеллекта
5–10	Находят у злостных курильщиков, сопровождается лёгкой одышкой с напряжением
10–20	Одышка с умеренным напряжением, лёгкая головная боль
20–30	Головная боль, раздражительность, нарушение самоконтроля и памяти, быстрая утомляемость
30–40	Сильная головная боль, «затуманенность» зрения, спутанность сознания, слабость, одышка
40–50	Тахикардия, одышка, сильная головная боль, спутанность сознания, обмороки, атаксия, коллапсы
50–60	Кома, перемежающиеся судороги
Более 60	Недостаточность дыхания и смерть, если не оказывается помощь
80	Быстрая смерть

При исследовании КОС p_aO_2 в норме, хотя на самом деле содержание кислорода в тканях снижено, p_aCO_2 может быть в норме или незначительно снижено, рН снижена (метаболический ацидоз вследствие тканевой гипоксии).

При острой интоксикации лечение должно быть направлено на поддержание функции дыхания. Важное значение имеет оксигенотерапия 100% кислородом, которую необходимо начинать как можно раньше. Её цель заключается в увеличении содержания кислорода в крови путём максимального увеличения его фракции, растворённой в плазме. Необходимо помнить, что при давлении воздуха 1 атм время полувыведения СО составляет приблизительно 320 мин, при вдыхании 100% кислорода оно снижается до 80 мин, а при проведении гипербарической оксигенации (2–3 атм) — до 20 мин. Уровень НbСО следует определять каждые 2–4 ч и продолжать лечение кислородом, пока НbСО не снизится до 10%.

Нитриты

Отравления нитритами, нитропруссидом натрия, нитроглицерином, а также хлоратами, сульфаниламидами, анилиновыми красителями, нитробензолом, противомаларийными препаратами, бутилнитритом или амилнитритом могут вызвать метгемоглобинемию. В метгемоглобине (MetHb) железо окислено до формы трехвалентного железа, которое неспособно связывать и переносить кислород. Симптомы интоксикации включают головную боль, повышенную утомляемость, одышку, сердцебиение, головокружение и генерализованный цианоз (что свидетельствует о концентрации MetHb в крови выше 15%). Цианоз не уменьшается при ингаляции кислорода и сочетается с нормальным p_{aO_2} .

Диагноз подтверждают определением уровня MetHb в крови. Содержание выше 50% указывает на тяжёлую интоксикацию, которая обычно сопровождается угнетением ЦНС, судорогами, комой и нарушениями ритма сердца; уровень выше 75% смертелен. В некоторых случаях токсической метгемоглобинемии при исследовании крови выявляют тельца Хайнца–Эрлиха (округлые эозинофильные или тёмно-фиолетовые включения, состоящие из дефектных Hb). Госпитализация показана всем пациентам с клиническими проявлениями метгемоглобинемии и уровнем MetHb выше 20%.

Наркотические вещества

Злоупотребление наркотическими препаратами и другими веществами с наркотическими действием может сопровождаться появлением ряда феноменов, наиболее значимыми из которых являются зависимость и толерантность.

Зависимость бывает психологической и физической. Психологическая зависимость проявляется непреодолимым влечением, при котором человек повторно использует вещество для личного удовлетворения. Физическую зависимость констатируют, когда лишение вещества ведёт к развитию клинических симптомов и признаков, часто противоположных тем, ради которых они принимаются. Полагают, что организм приспособляется в период применения вещества к новому уровню гомеостаза и реагирует противоположным образом, когда вновь созданное равновесие нарушается.

Под толерантностью понимают снижение реакции на введение вещества, что требует увеличения дозы для достижения желаемого эффекта.

Опиоиды

Опиоиды относятся к веществам, вызывающим физическую и психологическую зависимость. Опий получают из сока опийного мака (*Papaver somniferum*), он содержит более 20 различных алкалоидов, наиболее известный из которых — морфин. Полусинтетические алкалоиды получают из морфия, в том числе героин (диацетилморфин), кодеин и гидроморфин. К синтетическим опиоидам относят тримеперидин, метадон и др.

Из всех видов опиатной наркомании наиболее распространена зависимость к героину. Героин намного более активен, чем морфин, лучше растворим и быстрее проходит через гематоэнцефалический барьер.

Опиоиды осуществляют свое действие, связываясь со специфическими опиоидными рецепторами в мозге. Области мозга, обладающие высоким сродством к экзогенным опиоидам, содержат высокие концентрации некоторых эндогенных пептидов с опиатоподобными свойствами. Эти пептиды получили название эндорфины (этот термин вносит определённую путаницу из-за сходства с названием одного из главных прототипов опиоидных пептидов — β -эндорфина, поэтому для обозначения родовой принадлежности к природным опиоидным пептидам применяется термин «опиопептиды», а термин «эндорфин» — для пептидов, тесно связанных с β -эндорфином).

Основные эффекты опиоидов связаны с действием на ЦНС. Наиболее важные из них включают аналгезию, эйфорию, заторможенность, угнетение дыхания, сонливость и затуманивание сознания; может наблюдаться нарушение способности к рассуждению.

Значительная часть опиоидов превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками. Соединения, имеющие свободные гидроксильные группы (морфин), легко конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся с жёлчью (но это не основной путь экскреции). Героин (диацетилморфин) гидролизуетс до моноацетилморфина, затем до морфина, который конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Опиоиды подвергаются в печени и N-деметилированию. Период полувыведения морфина составляет 2–4 ч, героина — 1–1,5 ч, кодеина — 2–4 ч.

Морфиновые и героиновые наркоманы могут принимать сотни миллиграммов героина; толерантные наркоманы принимают до 5000 мг морфина (у нетолерантных субъектов смерть от передозировки может наступить при приёме 60 мг морфина). Морфиновый и героиновый абстинентный синдром начинается через 6–8 ч после приёма последней дозы, достигает максимальной интенсивности в течение 2–3-го дня и продолжается следующие 7–10 дней (иногда до 6 мес).

Смертельная доза морфина при приёме внутрь 0,5–1 г, при внутривенном введении — 0,2 г. Смертельная концентрация в крови составляет 0,1–4 мг/л. Все опиоиды особенно токсичны для детей младших возрастных групп. Смертельная доза кодеина для детей до 3 лет — 400 мг, героина — 20 мг.

Диагностика передозировки опиоидов часто не вызывает затруднений (анамнез, следы инъекций), но в других случаях может быть очень сложной (как и при любом коматозном состоянии неизвестной этиологии). В таких случаях необходимо исследовать мочу на содержание опиатов. Для этого используют различные методы, как качественные, так и количественные.

Амфетамины

Амфетамин и близкие по строению вещества обладают выраженным стимулирующим действием на ЦНС. Амфетаминовая наркомания довольно типична для профессиональных спортсменов, водителей, перевозящих грузы на большие расстояния (используют препарат для снятия усталости) и др. В клинической практике амфетамин иногда применяют при депрессиях (дозы от 2,5 до 20 мг/сут) и астенических состояниях.

Амфетамины легко всасываются при пероральном приёме. Действие амфетамина начинается через 1 час после приёма и продолжается несколько часов. Характерны появление ощущения благополучия, улучшение показателей выполнения письменных, вербальных и двигательных заданий, уменьшение усталости и повышение болевого порога. В последние десятилетия широкое распространение получила метамфетаминовая наркомания; метамфетамин часто вводят внутривенно или путём курения (используют основание метамфетамина). Период полувыведения для амфетамина составляет 4–24 ч, для метамфетамина — 9–24 ч.

Признаки острой и хронической амфетаминовой интоксикации включают изменения поведения дезадаптивного характера (агрессивность, нарушение критики и др.), тахикардию, расширение зрачков, артериальную гипертензию, потливость или озноб, тошноту или рвоту. Психологические расстройства включают беспокойство, дисфорию, логорею, бессонницу, раздражительность, враждебность, спутанность, тревожность, панические реакции и, в некоторых случаях, психозы. Передозировка амфетаминов редко заканчивается летальным исходом и обычно поддается лечению галоперидолом.

Наиболее надёжный метод диагностики амфетаминовой интоксикации — определение амфетамина в моче. Если после последнего приёма прошло более 48 ч, выявить амфетамин не удаётся.

При прекращении длительного злоупотребления амфетамином развивается абстинентный синдром, который достигает максимума через 2–4 дня (депрессия, иногда с суицидальными попытками) и продолжается в течение нескольких недель.

Кокаин

Кокаин — алкалоид, получаемый из кустарника *Erythroxylon coca*, произрастающего в Боливии и Перу. В настоящее время известны два способа применения кокаина. Первый заключается во вдыхании наркотика. Второй состоит в выкуривании основания кокаина. При выкуривании кокаина действующее начало поступает в кровь почти столь же быстро, как и при внутривенном введении, поэтому эффекты наркотика сильнее, чем при вдыхании через нос. Внутривенное введение особенно опасно из-за высокого риска передозировки. Препарат вызывает сильную эйфорию. Психологическая зависимость к кокаину может появиться после первой же дозы. Продолжительность действия кокаина обычно составляет от 30 мин до 1 ч после внутривенного или интраназального введения (из-за короткого периода полувыведения 2–5 ч), поэтому для достижения эйфорических переживаний наркоманы могут повторять введение многократно в течение дня и ночи. Клинические проявления абстинентного синдрома достигают максимума на 2–4-й день после прекращения приёма препарата.

Передозировки кокаина обычно приводят к смерти (аритмии, угнетение дыхания или судороги). Состояние выживших полностью восстанавливается в течение 3 ч.

Марихуана

Марихуана — наркотик, изготавливаемый из конопли (*Cannabis sativa*). Представляет собой смесь надземных частей растения. При экстракции смолы растения получают более активный продукт — гашиш. Каннабис (общий термин для обозначения психоактивных продуктов конопли) содержит три основных каннабиноида: каннабидиол, тетрагидроканнабинол и каннабинол.

Основная форма использования наркотика — курение. Высокая растворимость каннабиноидов в липидах обеспечивает их быстрый захват сурфактантом лёгких. Каннабиноиды оказывают ряд эффектов, характерных для амфетамина, алкоголя, седативных препаратов, атропина и морфина. Психологические эффекты каннабиса включают эйфорию, онейроидное состояние, спокойствие и дремоту. Интоксикация появляется почти сразу же после курения марихуаны (после 2–3 затяжек), достигает максимума в течение 30 мин и продолжается от 2 до 4 ч (после 4 ч концентрация каннабиноидов в крови снижается). При пероральном приёме препарата пиковый эффект может задержаться до 3–4 ч, но действие более длительное — 5–12 ч. Концентрация тетрагидроканнабинола в крови через 10 мин после выкуривания 10 мг составляет 0,019–0,026 мг/л (0,06–0,083 мкмоль/л). Приблизительно 70% дозы марихуаны выводится через 72 ч, приблизительно в равных соотношениях с мочой и калом.

Для интоксикации каннабиноидами характерно наличие двух важных клинических признаков: повышение частоты сердечных сокращений и покраснение конъюнктивы. Последнее хорошо коррелирует с концентрацией действующего начала в крови.

При частом употреблении высоких доз каннабиса возникает некоторая толерантность и лёгкая абстиненция.

Галлюциногены

Галлюциногены представляют собой класс препаратов, которые вызывают симптомы, напоминающие психоз (галлюцинации, потерю чувства реальности, онейроидные состояния и другие драматические изменения в процессах мышления и восприятия). Среди природных галлюциногенов наиболее известны псилоцибин, обнаруживаемый в грибах, и мескалин, содержащийся в кактусе пейот. Синтетические галлюциногены включают диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), а также некоторые производные триптамина.

ЛСД — один из наиболее мощных галлюциногенов (средняя доза, вызывающая галлюцинации, составляет 1–2 мкг/кг). Действие начинается через 1 ч после употребления и продолжается 8–12 ч. Галлюцинации чаще всего бывают зрительными, обычно в виде геометрических форм, реже возникают слуховые или тактильные галлюцинации. Изменения психики проявляются нарушением памяти, затруднённым мышлением, лабильностью настроения. Физическая зависимость к ЛСД не развивается, но у многих имеет место психологическая зависимость.

Фенциклидин — синтетический наркотик, вызывающий преимущественно галлюцинаторный эффект, а также отрешённость, дезориентацию, нарушение схемы тела, нистагм, потливость, тахикардию и артериальную гипертензию. Эффекты зависят от дозы. Передозировка может привести к летальному исходу. При лечении следует учитывать, что фенциклидин экскретируется слизистой оболочкой желудка, поэтому удаление наркотика из организма может быть ускорено промыванием желудка. Выведение препарата из крови может быть ускорено введением растворов с низкой рН, поскольку фенциклидин обладает основными свойствами. Эффективное лечение должно сопровождаться снижением рН мочи до 5,5.

Характеристики основных веществ, вызывающих злоупотребление, и время, в течение которого их можно обнаружить в моче методом ИФА, суммированы в табл. 11-6.

Таблица 11-6. Характеристики основных веществ, вызывающих злоупотребление [Wallach J.M.D., 1996]

Группа, препарат	Доза		Период полу-выведе-ния, ч	Дли-тель-ность эффек-та, ч	Выве-дение с мо-чой, %	Время обнаружения в моче методом ИФА
	обычная	токсическая				
Стимуляторы:						
кокаин	1,5 мг/кг	>1,2 г	2–5	1–2	<10	До 48 ч после однократной дозы
амфетамин	10 мг		4–24	2–4	30	24–48 ч (препараты, содержащие эфедрин, фенилпропаноламин, могут дать ложноположительную реакцию)
метамфетамин	5–10 мг	>1,0 г	9–24	2–4	10–20	То же
Каннабис						
марижуана, гашиш		50–200 мкг/кг	14–38	2–4	<1	До 5 дней при однократном приёме; у хроников 21–32 дня после последней дозы
Наркотики						
героин	5–10 мг	100–250 мг	1–1,5	3–6	<1	В течение 24 ч при однократном приёме 10 мг; у хроников 4–5 дней
кодеин	15–60 мг	500–1000 мг	2–4	3–6	5–20	Дозу в 120 мг обнаруживают до 48 ч
морфин	5–10 мг	50–100 мкг/кг	2–4	3–6	<10	Однократную дозу 10 мг обнаруживают до 24–48 ч

Окончание табл. 11-6

метадон	40– 100 мг	100– 200 мг	15–60	12–24	5–50	Приблизительно 3 дней
тримеперидин	25– 100 мг	500– 2000 мг	2–5	3–6	5	То же
Седативные						
этанол		100 г	2–14	2–6	2–10	До 24 ч
мепро- бама	0,4–1 г	2–5 г	6–16	4–8	5	До 48 ч
Галлюцино- гены						
фенцикли- дин	0,25 мг/кг	10–20 мг	7–16	2–4	30–50	В течение 1 нед при однократном приёме; у хрони- ков до 2 нед после последней дозы
ЛСД	1–2 мкг/кг	100– 200 мкг	3–4	8–12	1	Нет данных

Глава 12

Гериатрические изменения в результатах лабораторных исследований

Характерная черта старения — выраженное ограничение приспособительных возможностей организма, приводящее к резкому сокращению резервных возможностей функционирования органов и систем.

Кроме того, при старении ряд биологических параметров прогрессивно возрастает (артериальное давление, общее периферическое сосудистое сопротивление, концентрация ХС в крови, резистентность к инсулину и др.). В то же время величина других биологических параметров (активность многих ферментов, основной обмен, СКФ, сердечный выброс, мышечный кровоток и др.) снижается. Некоторые показатели, увеличивающиеся к периоду зрелости, при старении существенно снижаются (физическая и умственная работоспособность, сила и подвижность нервных процессов, репродуктивная способность и др.), тогда как другие поддерживаются на относительно стабильном уровне (состав крови, КОС, внутриглазное давление и др.).

Понимание закономерностей изменения в результатах лабораторных анализов у пожилых людей имеет важное практическое значение. В случае пациентов среднего возраста лабораторная диагностика помогает выявить болезнь и помочь точному установлению диагноза. У пожилых людей ситуация иная. Диагноз (или диагнозы) обычно известен, и речь идет о контроле состояния здоровья пациента. В связи с этим необходимо не добиться излечения, а улучшить качество жизни и поддержать клиническое *status quo*. Во всех этих случаях необходимо точно оценивать резервные возможности функциональных систем организма, чтобы избежать декомпенсации состояния пожилого человека.

Понятие референтной величины в гериатрии

Для того чтобы с определённой уверенностью констатировать преобладающую роль какого-то одного или нескольких механизмов, вмешательство дополнительных факторов в естественное развитие процесса старения, необходимо привести характеристику функциональных изменений, происходящих в основных системах организма по мере старения. При этом необходимо учитывать ряд особенностей и условностей, возникающих при оценке количественных характеристик возрастных изменений.

Для объективизации выявления физиологических и патологических значений результатов лабораторных тестов проводят их сравнение с контрольными (референтными) значениями, то есть со значениями, получаемыми теми же методами у здоровых лиц в той же популяции. Хотя границы возрастных норм подчас охватывают широкий диапазон, они всё же опреде-

ляют онтогенез основных его этапов — становления, зрелости и угасания. Это предполагает наличие своей возрастной нормы для каждого возрастного периода и каждой популяции, то есть последовательную смену нормы. В отличие от периода становления, на этапе угасания определить границы «нормы» гораздо труднее, так как отсутствуют резкие переходы между пожилым и старческим возрастом. Поэтому границы «нормы» весьма условны.

Кроме того, применение подобной концепции «референтных» значений при старении ограничено. Проблема состоит в том, что в качестве референтных значений для оценки результатов анализов пожилых людей используют значения, полученные у лиц среднего возраста. Тем самым, с одной стороны, избирается неверная «контрольная» группа, а с другой — не всегда сохраняется связь понятий «референтная величина–норма–здоровье».

Следует заметить, что если для человека молодого или среднего возраста болезнь представляет собой исключение из правила, то у людей пожилого возраста наблюдается обратная ситуация. Такое понятие, как «полностью здоровый пожилой человек», следует считать скорее исключением, чем правилом. Поэтому контрольные величины лабораторных показателей у пожилых людей не обязательно совпадают с нормальными значениями у лиц молодого и среднего возраста.

Вместе с тем определение нормы для пожилых людей — необходимая точка опоры для практической медицины в плане выбора конкретных профилактических и лечебных мероприятий.

Перспективны подходы, основанные на регулярной оценке динамики лабораторных показателей отдельного индивида в течение всей жизни, или начиная с возраста 30–35 лет. Результаты лабораторных исследований отдельного человека, получаемые с определённой периодичностью, — лучшие референтные величины. При этом для слежения за возрастной динамикой у человека вполне приемлем любой тест, маркирующий систематическое возрастное изменение любой структуры или функции организма.

В настоящее время существует ещё один подход к решению данной проблемы — введение в клиническую практику понятия идеализированной «единой нормы» — величины характеристик состояния гомеостатических систем организма в возрасте 20–25 лет. К 20–25 годам заканчивается рост организма. В этот период смертность от всех главных болезней, минимальна, поэтому представляется оптимальным принять показатели, свойственные этому возрасту, за норму, если у человека в этот период отсутствуют заболевания. В этой связи оптимальной следует считать норму, свойственную каждому человеку в 20–25 лет; её можно условно обозначить как идеальную норму. Эта та точка отсчёта, от которой начинается путь к возрастной патологии, и тот идеал, к поддержанию которого необходимо стремиться. По-видимому, данный подход следует считать наиболее оптимальным, так как он позволяет выявлять ранние проявления и ведущие механизмы старения и тем самым управлять этим процессом.

Типовые изменения в функциональных системах организма при старении

По мере старения происходят постепенные и малозаметные изменения в структуре и функциях различных систем. Эти снижения резервных возможностей функциональных систем приближаются к порогу дисфункции,

и до тех пор, пока организм не подвергся существенному стрессорному воздействию, гомеостатические механизмы могут справляться с минимальными флюктуациями. В ряде случаев срыв адаптационных возможностей в результате стрессорного воздействия приводит к развитию заболеваний. Вместе с тем даже у очень старых людей сокращение резервных возможностей функциональных систем не следует считать неизбежным; величины резервов и способности адаптации к внутренним и внешним стрессорным факторам могут варьировать в широких пределах.

Старение характеризуется изменениями ряда физиологических показателей организма. Наиболее выраженными и типичными считают следующие изменения [по сравнению с уровнем этих показателей в 30 лет (100%), рис. 12-1]:

- снижение скорости проведения нервных импульсов на 5%;
- снижение уровня основного обмена на 18%;
- снижение содержания воды в организме на 20%;
- снижение сердечного выброса на 30%;
- снижение СКФ на 32%;
- снижение почечного кровотока на 50%;
- снижение максимальной ёмкости лёгких на 60%;
- снижение максимального потребления кислорода на 63%;
- снижение массы головного мозга на 45%;
- снижение количества гломерулярных клубочков на 45%;
- снижение массы тела на 15% и др.

Вместе с тем возрастные изменения в органах и системах организма могут развиваться с разной скоростью. Так, в костной системе они проявляются рано, но протекают медленно, в то время как в некоторых структурах ЦНС они долго не обнаруживаются, но впоследствии развиваются очень быстро.

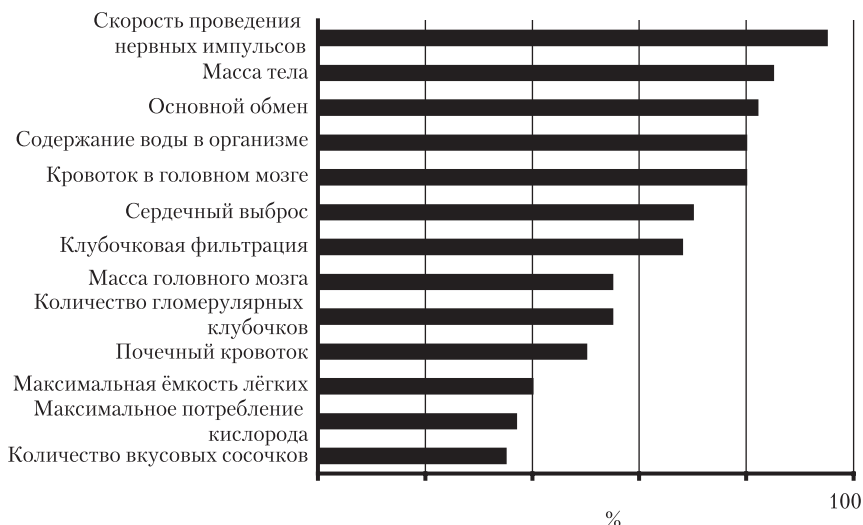


Рис. 12-1. Физические характеристики среднего 75-летнего мужчины по сравнению со средним 30-летним (100%)

Ведущее значение в старении имеют возрастные изменения центральной нервной и нейроэндокринной системах, играющих ведущую роль в регуляции обменных процессов и жизненных функций в организме человека.

Различные методы исследования, благодаря своей способности количественно выражать величину того или иного параметра, могут выявлять изменения показателей, имеющих отношение к функциональным и регуляторным характеристикам органов и систем у пожилых людей, и тем самым помогать в установлении биологического возраста конкретного человека и ведущих патогенетических механизмов преждевременного старения.

Гемопозэ

Количество клеток красного костного мозга в течение первых 30 лет жизни снижается на 50%, затем стабилизируется и остаётся на таком уровне до 70 лет, а в последующие 10 лет снижается ещё на 40%. Предполагают, что эти изменения отражают не абсолютное снижение количества гемопозитических клеток и истинной скорости продукции эритроцитов, а характеризуют увеличение доли жировой ткани в костном мозге. Тем не менее концентрация Нб и количество эритроцитов в крови, постоянные до 40-летнего возраста, постепенно снижаются к 70 годам, в дальнейшем заметное снижение этих показателей происходит параллельно изменению клеточности красного костного мозга.

Изменения со стороны эритроцитов включают повышение их осмотической резистентности, которую считают одним из показателей адаптации и общего состояния организма. Повышение осмотической резистентности эритроцитов указывает на присутствие сфероцитов в крови пожилых людей. Наблюдают тенденцию к увеличению MCV и вариабельности размеров циркулирующих эритроцитов. Типичные возрастные изменения основных гематологических показателей крови представлены на рис. 12-2–12-5 [Лапин А., 2003].

Анемия — один из самых частых гематологических синдромов у пожилых больных. Частота анемий увеличивается с возрастом: на 7-м десятилетии жизни она составляет 90,3 на 1000 человек у мужчин и 69,1 — у женщин, в возрасте старше 85 лет анемия выявляется уже у 27–40% мужчин и 16–21% женщин.

Патогенетически выделяют следующие варианты анемий: железодефицитные; связанные с нарушением синтеза гема (сидероахрестические анемии, недостаточность гем синтетазы); связанные с нарушением синтеза ДНК — мегалобластные (витамин В₁₂-дефицитная и фолиеводефицитная); обусловленные нарушением транспорта железа (атрансферринемия); гемолитические; связанные с нарушением регуляции эритропоэза (повышение содержания ингибиторов эритропоэза).

У пожилых людей отмечают изменения в лабораторных показателях, характеризующих статус железа в организме. Концентрация железа в сыворотке крови снижается с возрастом (рис. 12-6), а содержание ферритина в сыворотке крови, как и депо железа в красном костном мозге, увеличивается, что свидетельствует о нарушении потребления железа предшественниками эритроцитов [Лапин А., 2003]. Снижение концентрации железа в сыворотке крови у пожилых людей объясняется ахлогридрией или недостаточным поступлением витамина С с пищей, что снижает всасывание железа в тонкой кишке.

У пациентов с железодефицитной анемией сниженное содержание железа в сыворотке крови обычно стимулирует увеличение концентрации

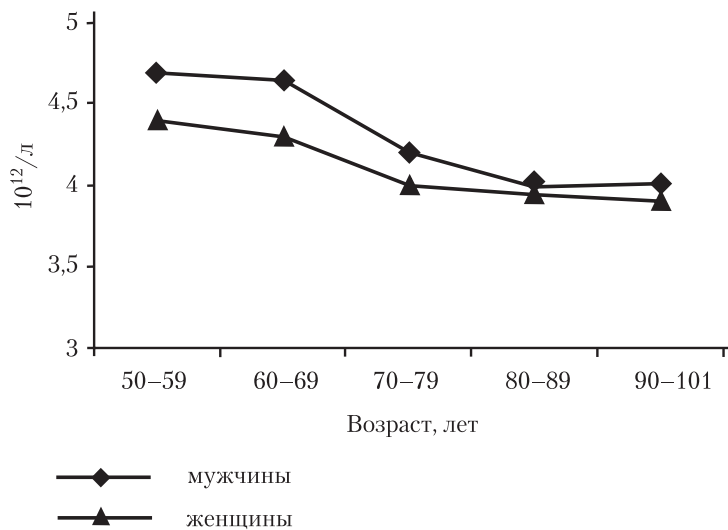


Рис. 12-2. Изменение количества эритроцитов в крови в зависимости от возраста

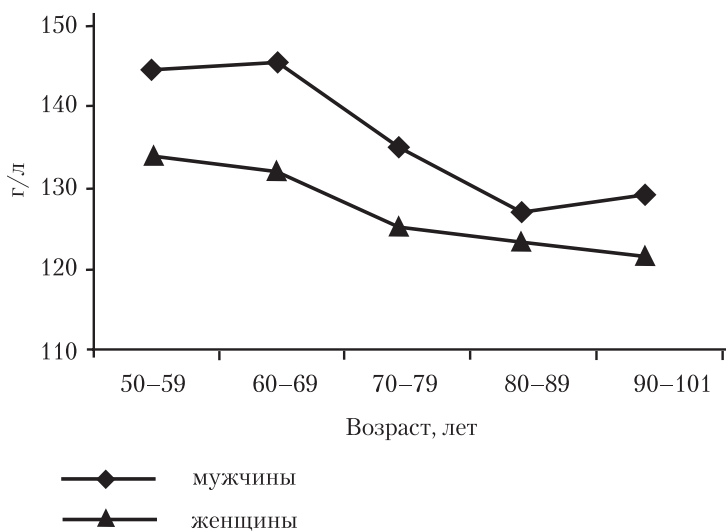


Рис. 12-3. Изменение концентрации Hb в крови в зависимости от возраста

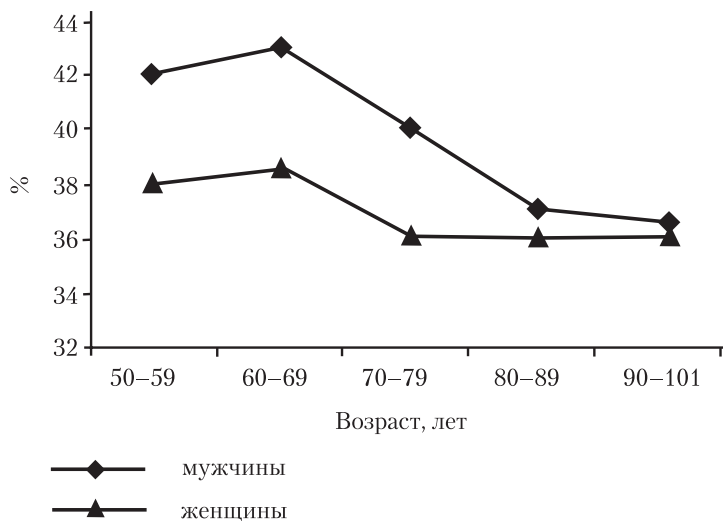


Рис. 12-4. Изменение Ht в зависимости от возраста

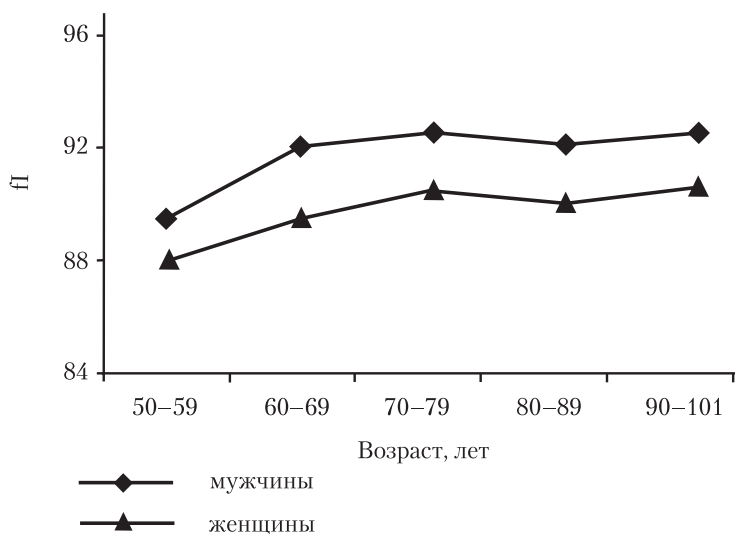


Рис. 12-5. Изменение MCV в зависимости от возраста

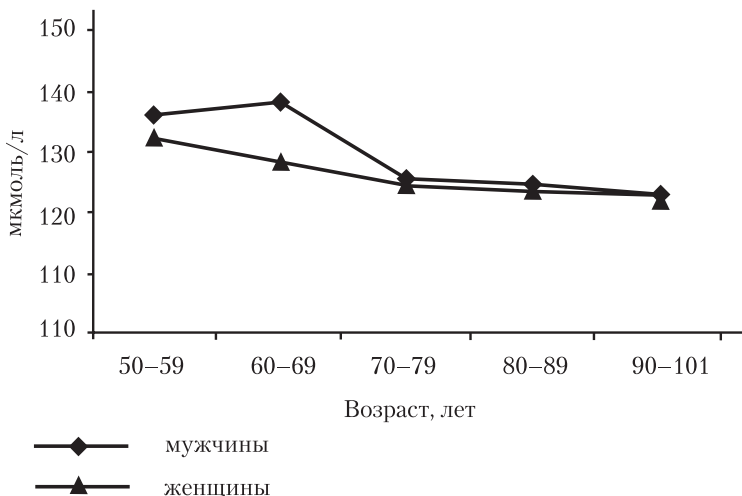


Рис. 12-6. Изменение концентрации железа в сыворотке крови в зависимости от возраста

трансферрина, у пожилых людей этого не происходит, что обусловлено снижением синтеза трансферрина в печени.

Наиболее частая причина железодефицитной анемии в пожилом возрасте — потери железа вследствие микрокровоотечений из ЖКТ, дополнительное значение могут иметь алиментарный недостаток железа, нарушение всасывания (например, при функциональной недостаточности поджелудочной железы), постоянные небольшие кровопотери из ротовой полости из-за проблем с зубными протезами, нефрогенные гематурии.

Кровопотери, приводящие к дефициту железа, характеризуются небольшим объемом теряемой крови, продолжительностью и часто протекают незаметно.

Средняя концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови у пожилых людей отчетливо снижена. Концентрация фолиевой кислоты снижается между 60 и 90 годами, но после 90 лет увеличивается и приближается к показателям людей молодого возраста. Значительное снижение концентрации витамина B_{12} или фолиевой кислоты нередко приводит к развитию макроцитарной анемии у людей пожилого возраста.

Частота витамин B_{12} -дефицитной анемии увеличивается с возрастом и составляет у молодых лиц приблизительно 0,1%, у пожилых — до 1%, а после 75 лет её выявляют приблизительно у 4%. В России частота витамин B_{12} -дефицитной анемии в 100 раз ниже, чем в других странах мира [Воробьев П., 2001], что, возможно, обусловлено широким применением витамина B_{12} при лечении самых различных заболеваний, и в первую очередь — при патологии нервной системы.

Дефицит витамина B_{12} у пожилых людей чаще всего возникает вследствие нарушения его всасывания из-за атрофии слизистой оболочки же-

лудка либо из-за конкурентного потребления витамина микрофлорой кишечника или гельминтами.

Большую группу анемий у пожилых лиц составляют анемии смешанного генеза, то есть обусловленные сочетанием двух факторов и более. В большинстве случаев у пожилых людей такие анемии обусловлены хроническими заболеваниями и имеют характеризуются следующими особенностями.

- Нормохромные эритроциты имеют обычные размеры и форму.
- Как правило, отсутствуют лейкопения и тромбоцитопения или имеют место разнонаправленные изменения содержания лейкоцитов и тромбоцитов.
- Содержание ретикулоцитов нормальное или слегка повышенное.
- Цитологическая картина красного костного мозга не изменена.
- Замедлена скорость созревания эритроцитов.
- Умеренно снижена средняя продолжительность жизни эритроцитов.
- Концентрация эритропоэтина в крови в норме или слегка повышена.
- Концентрации витамина B_{12} и фолиевой кислоты в крови в норме.

Общее количество лейкоцитов, содержание моноцитов и эозинофилов остаются постоянными в возрасте 30–80 лет. Количество нейтрофилов незначительно увеличивается у мужчин и слегка снижается у женщин в этот же возрастной интервал. У лиц пожилого и старческого возраста отмечают снижение продолжительности жизни лейкоцитов. После 55 лет и особенно после 70 лет уменьшается гранулоцитарный резерв красного костного мозга. С этим обстоятельством связан менее выраженный выход нейтрофилов из красного костного мозга в кровь у лиц пожилого возраста в ответ на бактериальные инфекции по сравнению с молодыми людьми.

По мере старения происходит увеличение в крови концентрации ХС, снижается соотношение альбумины/глобулины, возрастает MCV, что способствует увеличению СОЭ. В результате в процессе старения СОЭ значительно возрастает у мужчин и женщин. Так, если у молодых взрослых мужчин она не превышает 10 мм/ч (по Вестергрену), а у молодых женщин — 20 мм/ч, то у мужчин после 50 лет СОЭ нередко превышает 15 мм/ч, у 50–85-летних — 20 мм/ч, а после 85 лет — 30 мм/ч. У женщин этих же возрастных групп значения СОЭ составляют 20, 30 и 42 мм/ч соответственно. Изменение СОЭ в зависимости от возраста представлено на рис. 12-7 [NCCLS, 2000].

По мере старения проявляются сдвиги в системе гемостаза. После 40 лет отмечают увеличение прокоагулянтной активности крови и интенсивности внутрисосудистого тромбообразования. Это проявляется в виде повышения концентрации ПДФ, активности фактора XIII, повышения толерантности плазмы к гепарину. Параллельно повышению прокоагулянтной активности крови отмечают активацию фибринолиза, однако она отстаёт от роста прокоагулянтных свойств крови. Возрастное снижение фибринолитической активности связано главным образом с повышением концентрации ингибиторов активации плазминогена и стимуляции антиплазминов, уменьшением активности АТIII и возрастанием антигепариновой активности.

Липидный профиль

Наиболее типичные изменения по мере старения претерпевает липидный обмен. Концентрация липидов и ЛП в сыворотке крови отражает предрасположенность к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых

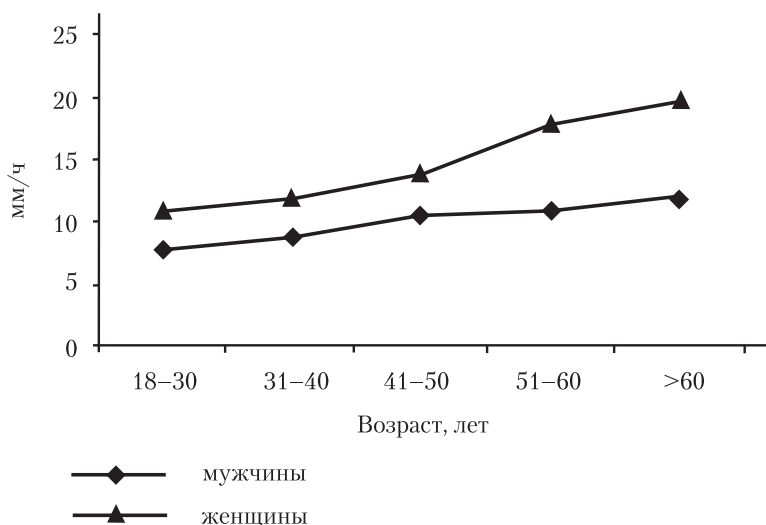


Рис. 12-7. Изменение СОЭ в зависимости от возраста

заболеваний, как у лиц среднего возраста, так и у пожилых людей, поэтому нарушения липидного обмена — один из ранних маркёров старения. Установление характера нарушений липидного обмена имеет важное значение в выборе адекватной специфической лекарственной терапии и единственный метод оценки её эффективности. Для оценки липидного профиля используется целый комплекс показателей (см. главу 5).

По мере старения происходит нарушение профиля ЛП, что становится важнейшим фактором риска развития атеросклероза, ИБС у мужчин и женщин и ведущей причиной смерти у лиц старше 50 лет.

Содержание общего ХС в крови растёт, начиная с 20–30 лет до 60 лет у мужчин и до 70 лет у женщин. Пик концентрации ХС и ТГ в крови отмечают между 40 и 60 годами. В дальнейшем, с 60 до 79 лет, концентрация ХС в крови повышается в среднем на 40 мг/дл (1,04 ммоль/л).

Концентрация ЛПВП-ХС в крови в среднем возрасте у женщин на 10 мг/дл (0,26 ммоль/л) выше, чем у мужчин (в среднем 55 мг/дл — 1,43 ммоль/л). Это различие сохраняется и в постменопаузе. Но если до менопаузы концентрация общего ХС и ЛПНП-ХС у женщин ниже, то после менопаузы она быстро возрастает. Приблизительно к возрасту наступления менопаузы (48–55 лет) средняя концентрация ХС в крови у женщин повышается быстрее, чем у мужчин, одновременно снижается содержание ЛПВП-ХС и возрастает ЛПНП-ХС. Вследствие этого частота сердечно-сосудистой патологии в постменопаузе увеличивается. Общая концентрация ХС в крови в период менопаузы увеличивается в среднем на 20%.

Существуют определённые физиологические закономерности в изменении содержания ЛПВП-ХС в крови. У мужчин в возрасте 60–79 лет уровень ЛПВП-ХС в крови выше, чем в возрасте 25–44 года и 45–59 лет.

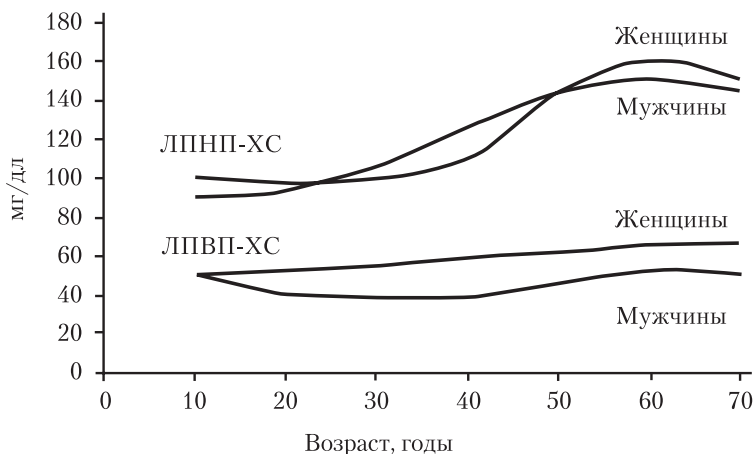


Рис. 12-8. Возрастная динамика липидного профиля

У женщин в возрасте после 70 лет содержание ЛПВП-ХС в крови выше, чем у мужчин того же возраста.

С возрастом доля ЛПВП-ХС в общем количестве ХС снижается. У женщин 25–34 лет соотношение общий ХС/ЛПВП-ХС составляет 3,4, к 75–89 годам оно повышается до 4,7. Когда это соотношение превышает 7,5, риск ИБС у женщин становится таким же, как у мужчин. Оптимальным считают соотношение 3,5, а при величинах 5 и более риск значительно возрастает. Изменение липидного профиля по мере старения представлено на рис. 12-8.

Толерантность к глюкозе

Нарушение толерантности к глюкозе — типичный процесс для всех пожилых людей. Согласно данным разных авторов, нарушение толерантности к глюкозе выявляют у 10–35%, а сахарный диабет — у 20–30% популяции пожилых людей. Исследования показывают, что возраст — определяющий фактор в развитии нарушения толерантности к глюкозе у здоровых пожилых людей. С возрастом концентрация глюкозы в крови натощак повышается, что отражено на рис. 12-9 [Rochman Н., 1988].

Изменение концентрации гликозирванного Hb с возрастом представлено на рис. 12-10.

У пожилых людей также изменён инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой. Результаты отклонений диагностических значений концентраций глюкозы и инсулина после получения 75 г глюкозы у молодых и пожилых людей приведены на рис. 12-11–12-12 [Reaven G.M. et al., 1989].

Концентрация глюкозы в крови натощак увеличивается на 1–2 мг% каждые 10 лет взрослой жизни. В то же время концентрация глюкозы в крови спустя 2 ч после нагрузки глюкозой повышается каждые 10 лет на 5–10 мг%

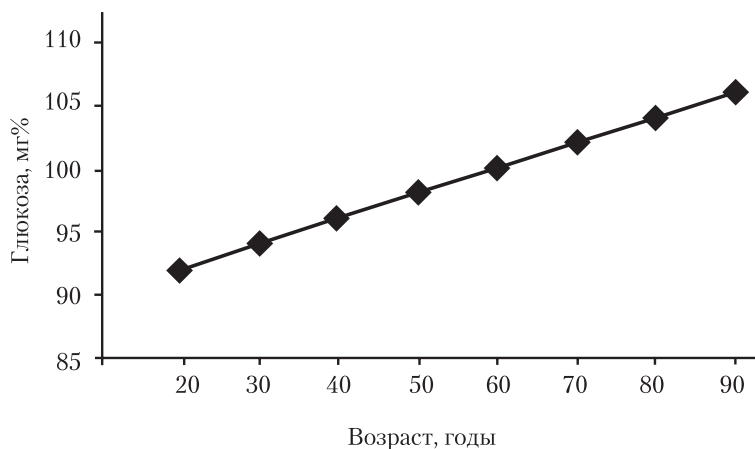


Рис. 12-9. Концентрация глюкозы в крови натощак в различные периоды жизни

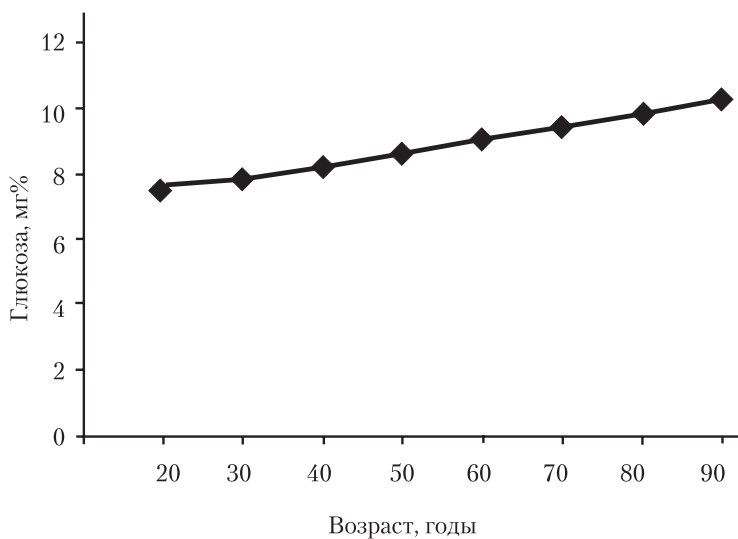


Рис. 12-10. Содержание HbA_{1c} в крови в различные периоды жизни

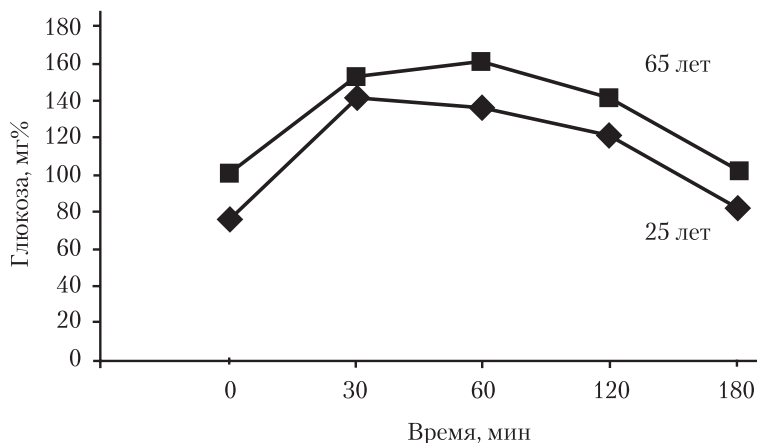


Рис. 12-11. Динамика концентрации глюкозы в крови после нагрузки глюкозой у молодых и пожилых людей

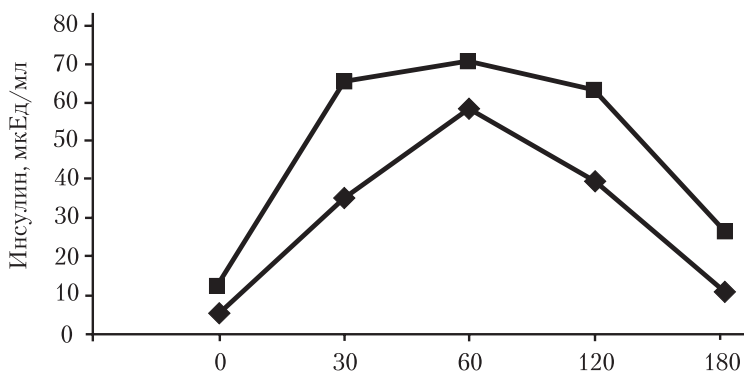


Рис. 12-12. Динамика концентрации инсулина в крови после нагрузки глюкозой у молодых и пожилых людей

[Riesenberg D., 1990]. Относительно сниженная толерантность к глюкозе — постоянный признак у здоровых пожилых людей (даже у лиц с правильным питанием и активным образом жизни).

Содержание HbA_{1c} увеличивается с 7% у 25-летних людей до более 9% у людей старше 70 лет (здоровых). Следует помнить об этой особенности пожилых людей, так как исследование HbA_{1c} нередко используют для мониторинга гликемии. Выявление повышенного содержания HbA_{1c} не всегда свидетельствует о наличии у пациента сахарного диабета.

Подъём концентрации глюкозы в крови после нагрузки у пожилых людей сопровождается значительным увеличением концентрации инсулина. Причиной, объясняющей такие изменения и нарушение толерантности к глюкозе у пожилых людей, считают нарушение чувствительности периферических тканей и их рецепторов к действию инсулина. Гиперинсулинемия у пожилых людей — независимый фактор риска ИБС.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смерти пожилых людей. Коронарный атеросклероз с клиническими проявлениями и без таковых имеет место у большинства пожилых людей. Информация о важной роли нарушений липидного профиля в генезе этих изменений приведена выше в разделе «Липидный профиль».

Целый спектр лабораторных тестов используют почти исключительно для мониторинга патологических последствий атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы (например, исследование ферментов для диагностики и определения прогноза ИМ). Возрастные изменения этих показателей имеют определённые закономерности, которые необходимо учитывать при диагностике заболеваний.

Активность КК у женщин на 15–20% ниже, чем у мужчин во всех возрастных группах. Более того, после 60 лет у женщин активность КК снижается на 2% (параллельно со снижением костной массы, общей массы тела и физической активности), а у мужчин на 7% (за счёт снижения мышечной массы и активности КК в миокарде) [Tietz N.W. et al., 1992]. Ещё более выраженное снижение активности КК отмечают после 90 лет, при этом активность КК-МВ снижается так сильно, что её не удаётся обнаружить.

С возрастом у мужчин и женщин отмечают незначительное увеличение активности ЛДГ (у лиц старше 60 лет она повышена на 10%). Несколько изменяется спектр изоферментов ЛДГ за счёт снижения изофермента ЛДГ5. Активность АСТ с возрастом изменяется незначительно, что представлено на рис. 12-13 [Лапин А., 2003].

В старческом возрасте нередко отмечают расширение полостей сердца, уменьшается сократительная способность сердечной мышцы. В целом возрастные изменения сердечно-сосудистой системы уменьшают её функциональные и приспособительные возможности.

Дыхательная система

Лёгочные резервы по мере старения уменьшаются. В костно-мышечном каркасе грудной клетки после 60 лет постепенно происходят дегенеративно-дистрофические процессы: снижается эластичность соединительной ткани, появляются очаги обызвествления в рёберных хрящах, возникает остеопороз рёбер, ограничивается подвижность рёберно-позвоночных сочленений. В межрёберных мышцах уменьшается содержание белка, формируются жировые отложения и соединительная ткань. В результате этих процессов увеличивается ригидность грудной клетки, вследствие чего снижается жизненная ёмкость лёгких, форсированная жизненная ёмкость и объём форсированного выдоха.

Возрастные изменения происходят в бронхиальном дереве, соединительной ткани лёгких и альвеолах. Поэтому в пожилом и старческом возрасте объёмно-скоростные величины воздушного потока в воздухопроводящей системе лёгких снижаются.

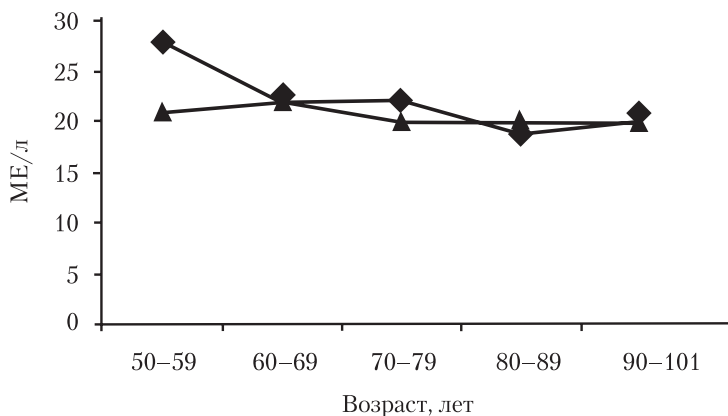


Рис. 12-13. Изменение активности АСТ в сыворотке крови в зависимости от возраста

В соединительной ткани лёгких развиваются явления дегидратации, обуславливающей утрату волокнами фибриллярности и упругости, а отложение солей кальция усиливает ригидность и снижает растяжимость лёгочной ткани. В результате подвижность лёгочных краев и экскурсия купола диафрагмы в период между 60 и 90 годами жизни уменьшаются на 1–1,5 см, что уменьшает величину жизненной ёмкости лёгких. Базальная мембрана аэрогематического барьера увеличивается с 1–1,5 мкм (40–49 лет) до 3–4 мкм (в 70 лет). Стенки альвеол неравномерно утолщаются, а прорастающие в них коллагеновые волокна формируют зоны склероза.

Изменения эластичности грудной клетки и лёгких приводят к нарушению нормального соотношения между лёгочной вентиляцией и перфузией, с одновременным увеличением объёма физиологического мёртвого пространства. Все эти изменения вызывают прогрессирующее снижение насыщения артериальной крови кислородом. p_aO_2 снижается приблизительно на 5% каждые 15 лет, начиная с 30-летнего возраста (рис. 12-14), а p_aCO_2 возрастает приблизительно на 2% каждые 10 лет после 50-летнего возраста. Одновременно наблюдают соответствующее компенсирующее повышение концентрации бикарбонатов в крови, поэтому pH артериальной крови не меняется. Нормальное для различного возраста p_aO_2 можно рассчитать по следующей формуле: $p_aO_2 = 100 - (0,34 \times \text{возраст})$.

Увеличение аэрогематического барьера дополнительно препятствует диффузии газов из альвеол в кровь, в результате не только снижается насыщение крови кислородом, но и повышается содержание CO_2 (рис. 12-15). К 85–90 годам масса лёгочной ткани уменьшается в среднем на 23% относительно 65–85 лет [Ткаченко Б.И., 2001].

Возрастные изменения p_aO_2 не сопровождаются клиническими проявлениями гипоксии, так как по мере старения снижается и потребление кислорода. Это обусловлено тем, что у пожилых людей снижается мышечная масса, интенсивность метаболизма в органах и системах.

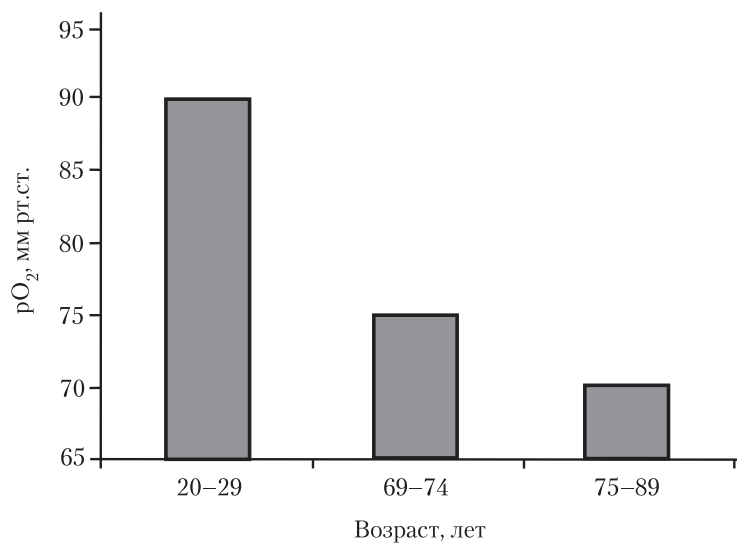


Рис. 12-14. Изменение p_aO_2 в зависимости от возраста

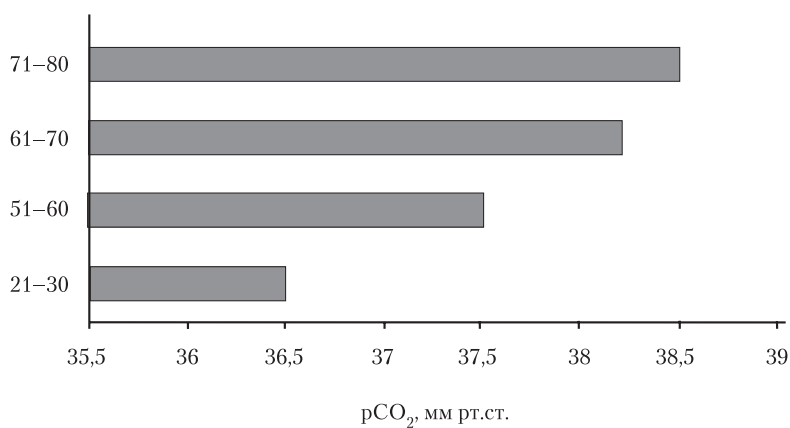


Рис. 12-15. Изменение p_aCO_2 в зависимости от возраста

Эндокринная система

Важную роль в развитии старения играет нарушение контроля за функционированием клеток и органов со стороны эндокринной системы. Эти нарушения расценивают как неспособность регулировать гомеостаз организма в ответ на изменения, происходящие как в нём самом и во внешней среде. Формирование фенотипа старения во многом определяется тем, в каком звене эндокринной системы возникают нарушения.

Масса большинства эндокринных органов в процессе старения уменьшается, и в них обычно происходят изменения, приводящие к атрофии и фиброзу. С возрастом проявляется тенденция к образованию аденом в большинстве эндокринных органов, прежде всего в надпочечниках и гипофизе. Уменьшается секреция большинства гормонов. Вместе с тем снижение их клиренса приводит к тому, что концентрация этих гормонов в крови изменяется незначительно или остаётся на прежнем уровне. Снижается активность некоторых клеточных рецепторов, но большинство из них не изменяется. Очень часто в преклонном возрасте уменьшается пост-рецепторная реакция на гормоны, особенно на инсулин, катехоламины, стероидные гормоны и соматомедины. Клинические проявления этих процессов — сахарный диабет, гипотиреоз и снижение усвояемости кальция.

Наиболее типичные эндокринные сдвиги, происходящие при старении, — изменение в функциональном состоянии репродуктивной системы, функции щитовидной и паращитовидных желёз.

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Включение и выключение половой функции — важнейшие этапы, отражающие существеннейшие моменты программы развития и наступления старения.

Репродуктивная система мужчин по мере увеличения возраста претерпевает изменения. С 20 до 40–45 лет сколько-нибудь выраженные функциональные и структурные сдвиги отсутствуют. Снижение концентрации тестостерона и повышение концентрации гонадотропинов в крови отмечают у мужчин с 60 лет, и оно сопровождается уменьшением количества клеток Лейдига (у пожилых мужчин их количество составляет 44% по сравнению с молодыми), продукции спермы и количества нормальных сперматозоидов. Экскреция 17-КС снижается уже с 25–30 лет. У мужчин эти изменения выражены в умеренной степени, и способность к оплодотворению сохраняется. Более чем у 50% мужчин сперма вырабатывается и после 70 лет, а в ряде случаев способность к оплодотворению сохраняется даже в глубокой старости. Тем не менее качество спермы ухудшается. Риск возникновения врождённых дефектов у ребёнка от мужчины старше 40 лет возрастает на 20%. В 70–80 лет содержание тестостерона в крови составляет приблизительно половину от его уровня в 20–50 лет, а в 80–90 лет — немного более трети этого уровня. Происходит и относительное повышение содержания эстрогенов с изменением отношения андрогены/эстрогены.

Учитывая значительные интервалы референтных величин концентрации тестостерона в сыворотке крови большинство исследователей для сравнения используют нормальные оптимальные концентрации гормона для здоровых людей в возрасте 30–35 лет, которые составляют для мужчин 700–900 нг/дл, для женщин — 50–70 нг/дл.

С возрастом концентрация общего и свободного тестостерона в сыворотке крови снижаются, в то время как содержание ССГ увеличивается (рис. 12-16) [Wright J.V., Lenard L., 2000]. ССГ способен связывать 3 молекулы свободного тестостерона и тем самым блокировать его эффекты.

Снижение концентрации тестостерона по мере старения и связанные с этим проявления в настоящее время определяют как «мужской климакс» или андропаузу. Андропауза включает следующие проявления.

- Усталость.
- Плохой сон.
- Уменьшение мышечной массы и силы. Снижение концентрации тестостерона в крови прямо коррелирует с уменьшением скорости синтеза мышечных белков, формированием сократительных структур и мышечной силы. Уменьшение мышечной массы коррелирует с повышенным риском падений и переломов.
- Увеличение жировой массы, особенно в области живота и на груди, иногда гинекомастия. Увеличение жировой массы связано с повышением концентрации лептина, пептидного гормона жировой клетчатки. Его уровень в сыворотке крови напрямую коррелирует с жировой массой. Концентрации тестостерона в крови и мышечная масса имеют обратную корреляцию с уровнем лептина.
- Снижение массы и плотности костей. Возраст и связанное с ним уменьшение концентрации тестостерона в крови коррелируют с потерей костной массы. У 30% мужчин в возрасте старше 60 лет развивается остеопороз.
- Снижение либидо.
- Эректильная дисфункция (снижение потенции, уменьшение объёма эякулята и др.).
- Выпадение волос.

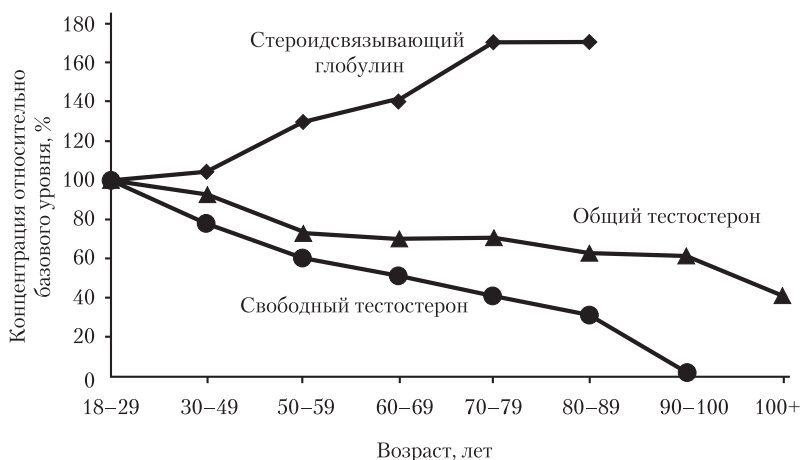


Рис. 12-16. Динамика концентраций общего и свободного тестостерона и ССГ в сыворотке крови

- Появление морщин и сухость кожи.
- Снижение памяти.
- Депрессия.
- Снижение жизненной активности, апатия.

Снижение концентрации тестостерона в крови считают фактором риска таких заболеваний, как атеросклероз, ИБС, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение. Повышение концентрации глюкозы, ХС, ТГ, факторов свёртывания крови и снижение ингибиторов коагуляции во многом отражают уменьшение продукции тестостерона с возрастом.

Изменения в репродуктивной системе женщин по мере старения более существенны. Наиболее значимые из них следующие.

- Повышение концентрации ФСГ в 10–20 раз, ЛГ — в 3 раза (достигает максимума через 1–3 года после наступления менопаузы); в дальнейшем содержание обоих гонадотропинов в крови начинает постепенно, но неуклонно снижаться.
- Концентрация андростендиона в сыворотке крови уменьшается почти в 2 раза (его секреция в постменопаузе осуществляется преимущественно надпочечниками).
- Концентрация тестостерона после наступления менопаузы снижается, вследствие ослабления периферической конверсии андростендиона.
- Концентрация эстрадиола в крови после наступления менопаузы снижается приблизительно до 10–20 пг/мл.
- Соотношение андрогены/эстрогены после наступления менопаузы резко изменяется в сторону андрогенов.
- Наблюдается снижение концентрации ДГЭА и ДГЭАС в крови.

Вследствие недостатка эстрогенов специфическими для данной возрастной группы становятся проблемы, связанные с необходимостью профилактики остеопороза, нарушений липидного обмена.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Атрофия железистой ткани щитовидной железы, её фиброз и формирование узловых образований типичны для старения. Эти процессы обычно начинаются в возрасте после 50 лет и становятся более заметными к 70 годам. Несмотря на фиброзные изменения, уменьшение коллоида и облитерацию фолликулов, заметных изменений в концентрации гормонов щитовидной железы в крови не происходит. Метаболизм T_4 и его клиренс у пожилых людей замедляется, но компенсаторное снижение его секреции позволяет поддерживать обычный уровень гормона в крови. По мере старения замедляется конверсия T_4 в T_3 , поэтому концентрация последнего в крови может быть несколько снижена. Концентрация ТТГ в крови увеличивается (особенно у пожилых женщин). Реакция ТТГ на ТРГ у женщин остаётся нормальной, у мужчин снижается. Возможно, эти половые особенности обусловлены тем, что концентрация T_4 в крови у женщин на протяжении всей жизни на 10% выше, чем у мужчин. Концентрация ТСГ у женщин в период постменопаузы снижается, но незначительно. В пожилом возрасте увеличивается частота аутоиммунного тиреоидита, сопровождающегося повышенным уровнем антитиреоидных АТ различных классов в крови. В возрасте старше 55 лет гипотиреоз выявляют у 9,5% женщин, гипертиреоз — у 2,2%.

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

ПТГ принадлежит ведущая роль в поддержании гомеостаза кальция в организме. Механизм обратной связи между концентрацией ионизированного кальция в сыворотке крови и секрецией ПТГ по мере старения не нарушается. Однако в старости содержание ПТГ у мужчин и женщин возрастает. Это повышение носит вторичный характер (вторичный гиперпаратиреоз) и обусловлено снижением абсорбции кальция в кишечнике из-за его резистентности к действию кальцитриола (1,25-гидроксивитамина D_3).

Признаки гиперпаратиреоза отмечают у 1,5% лиц пожилого возраста. Приблизительно 50% таких пациентов составляют женщины старше 50 лет и 35% — старше 65 лет. Заболеваемость женщин вдвое выше, чем мужчин, и с возрастом увеличивается. Приблизительно в течение 5 лет после выявления ранних признаков гиперпаратиреоза заболевание ничем себя клинически не проявляет у 80% пациентов, но в дальнейшем развиваются все характерные признаки первичного гиперпаратиреоза.

ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ СИСТЕМА

Гипофизарно-надпочечниковая система играет важную роль в общей адаптивной реакции организма, в том числе в обеспечении устойчивости к стрессам, поддержании ионного гомеостаза и регуляции иммунной системы.

Существенные возрастные изменения происходят в надпочечниках. Масса этих желёз начинает снижаться с 50 лет. Наиболее заметные изменения отмечают в коре надпочечников, толщина которой уменьшается в 40–50 лет, тогда как в мозговом веществе возрастные изменения менее выражены.

В то же время разные зоны коры надпочечников подвержены возрастным изменениям в неодинаковой степени. В меньшей мере дегенеративные изменения проявляются в пучковой зоне, продуцирующей ГК. Кортизол играет важную роль в процессах адаптации и реакциях стресса. Этот гормон имеет исключительно важное значение в период старения, которое иногда рассматривают как непрерывную адаптацию. По мере старения ткань пучковой зоны даже возрастает в объёме за счёт двух других зон — сетчатой, продуцирующей половые гормоны, и клубочковой, основной гормон которой — альдостерон — регулирует водный и электролитный обмен. Некоторое её ослабление происходит лишь после 60–70 лет, а в 80 лет концентрация ГК в крови составляет приблизительно треть от таковой в среднем возрасте. У лиц 90 лет и старше концентрация кортизола в крови уменьшается в 1,5–2 раза, но одновременно повышается чувствительность клеток и тканей к ГК. Причина данного эффекта неясна. Видимо, у долгожителей система регуляции функций надпочечников работает на протяжении всей жизни на более высоком уровне, чем у остальных людей. Поэтому функциональное состояние коры надпочечников — один из факторов, способствующих долголетию, и хороший маркёр биологического возраста человека. Существует прямая связь между массой надпочечников и продолжительностью жизни.

Функция сетчатой зоны, продуцирующей стероиды, обладающие андрогенной активностью — ДГЭА, ДГЭАС, андростендион (и его 11β -аналог), тестостерон, снижается довольно рано — в 40–60 лет. Особенно значительное снижение наблюдают у мужчин 50–59 лет, у женщин андрогенная и глюкокортикоидная функции надпочечников поддерживаются на высо-

ком уровне до глубокой старости. В глубокой старости продукция андрогенов существенно снижается — в 3 раза у мужчин и в 2 раза у женщин по сравнению со зрелым возрастом. Лучшими маркерами снижения андрогенной функции надпочечников считают ДГЭА и ДГЭАС, уменьшение концентрации которых в крови возникает рано (после 40 лет у мужчин), а в глубокой старости они практически не вырабатываются.

Секреция АКГГ с возрастом мало меняется, и базальное содержание гормона в крови сохраняется приблизительно на одном уровне. Вместе с тем эффективность гипоталамо-гипофизарного контроля над активностью коры надпочечников при старении снижается.

СОМАТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА

Длительное время считали, что концентрация СТГ по мере старения не изменяется или изменяется незначительно. В настоящее время существуют данные, что к 35–40 годам его содержание в крови уже достигает «старческого» уровня, что составляет приблизительно 50% от пубертатного [Хрисанова Е.Н., 1999]. Если в 20 лет суточная секреция СТГ составляет 500 мкг, а в 40 лет — 200 мкг, то в 80-летнем возрасте она снижается до 25 мкг. Изменение секреции СТГ с возрастом представлено на рис. 12–17 [Klatz R., 1997].

Такие проблемы пожилого возраста, как ожирение, снижение мышечной массы, остеопороз и сахарный диабет во многом связаны с недостаточностью СТГ и его медиаторов.

Причины снижения соматотропной функции гипофиза с возрастом сложны. Исследования показали, что стареющие клетки гипофиза в состоянии секретировать достаточное количество СТГ, если они в полной мере стимулируются. Поэтому возможная причина недостаточности СТГ связана с факторами, которые регулируют его секрецию. Кроме того, по мере старения наблюдается ослабление пострецепторной реакции клеток тканей на гормоны. Особенно выражены эти изменения в отношении инсулина, катехоламинов, стероидных гормонов и соматомединов. Поэтому, возможно, снижается не только количество секретируемого СТГ, но и чувствительность рецепторов тканей к нему и соматомединам.

СИМПАТОАДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА

Симпатоадренальная система играет незначительную роль в процессах старения, однако она занимает важное место в поддержании гомеостаза и регулировании температуры тела, энергетического обмена и артериального давления. В целом функциональная активность симпатоадренальной системы по мере старения ослабевает, что сказывается на многих биологических функциях пожилых людей.

Концентрация норадреналина в плазме крови с возрастом увеличивается. У пожилых людей сохраняется циркадный ритм концентрации норадреналина в плазме крови, но различия в этом плане между молодыми и пожилыми становятся особенно наглядными в ночное время. Повышенные концентрации норадреналина объясняются нарушением барорецепторных рефлексов, сопровождающимся повышением тонуса симпатической нервной системы и изменением реактивности адренорецепторов. При этом реакции, опосредованные β -адренорецепторами (например, частота сердечных сокращений, высвобождение ренина), ослабевают, в то время как α -адренорецепторы и в старости сохраняют нормальную реактивность,

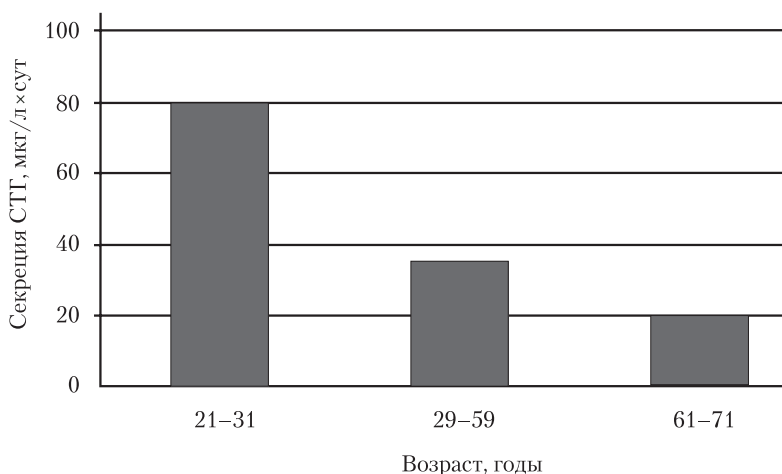


Рис. 12-17. Изменение секреции СТГ с возрастом

в том числе способность к сокращению сосудов. Снижение вазодилатации, опосредованной β -адренорецепторами, и сохранение способности к сокращению сосудов, регулируемой α -адренорецепторами, при активной секреции катехоламинов могут играть важную роль в развитии артериальной гипертензии у пожилых людей. Ослабление инотропного и хронотропного эффекта со стороны миокарда под влиянием β -адренорецепторов приводит к снижению его функциональных резервов.

Печень

С возрастом масса печени и кровоток в ней уменьшаются. Между 30 и 70 годами объём печени уменьшается на 28%, а кровоток — на 25–35% [Nielsen C., 1994]. Вместе с тем исследования активности печёночных ферментов и изучение белково-синтетической функции печени указывают на то, что они не подвержены существенному влиянию возраста.

Синтетическую функцию печени хорошо характеризуют концентрации специфических белков плазмы крови. Простейший индикатор концентрации протеинов в плазме — СОЭ, которая увеличивается у взрослых на 0,22 мм/час за 1 год жизни вследствие небольшого увеличения концентрации глобулинов и фибриногена [Aldrich J., 1989].

Нижний предел и средний референтный диапазон концентрации общего белка в сыворотке крови с возрастом незначительно снижаются. Содержание альбумина в уменьшается на 10–15% в интервале от 30 до 80 лет [Annesley T., 1990]. Концентрация общего белка в крови остаётся постоянной после 55 лет, так как увеличение уровня белков острой фазы (кислый α_1 -гликопротеин, белок сывороточного амилоида) и глобулинов нивелируют снижение концентрации альбумина.

Несмотря на то что такое снижение уровня альбумина недостаточно для того, чтобы стать клинически значимым, оно может отражать сни-

жающуюся резервную способность печени и способствовать изменению транспортных функций альбумина (например, как переносчика ЛС и кальция). Это необходимо учитывать при подборе дозировки ЛС. Снижение концентрации альбумина в крови вызывает конкуренцию различных ЛС за оставшийся свободный связывающий центр белка, в результате чего при недостатке таких свободных центров количество активной фракции препарата увеличивается. Данный феномен, наряду со сниженным кровотоком в печени, приводящим к уменьшению скорости метаболизма ЛС, а также уменьшением почечной фильтрации (особенно если препарат имеет ограниченное распространение в средах организма), может привести к усилению фармакологического действия и возникновению побочных явлений. Одновременно с альбумином у пожилых людей снижается концентрация ещё одного белка-переносчика — трансферрина.

Активность печёночных ферментов с возрастом может снижаться, повышаться или не изменяться. Закономерности изменения активности ферментов приведены в табл. 12-1 [Griffiths J.C., 1994].

Таблица 12-1. Изменения активности ферментов у лиц старше 60 лет

Фермент	Мужчины	Женщины
Кислая фосфатаза	Увеличение активности на 15–20% за счёт простатического компонента	Увеличение на 10% за счёт разных источников
АЛТ	Снижается, но держится на 10–15 МЕ/л выше, чем у женщин	Снижается, всегда бывает ниже, чем у мужчин
Щелочная фосфатаза	В 60 лет у мужчин и женщин активность одинакова, в 70 лет у мужчин выше, чем у женщин	
Амилаза	К 60 годам панкреатический изофермент снижается до 40% активности общей амилазы, а к 80 годам — до 20%	Как у мужчин
АСТ	Небольшое увеличение; выше, чем у женщин	Повышается, но всегда на 10% ниже, чем у мужчин
Каталаза	Лёгкое снижение после 60 лет	Снижается, но всегда на 5% ниже, чем у мужчин
КК	Снижается на 7–10% в соответствии с физическим статусом	Снижается в соответствии с физической активностью и остаётся на 10–15% ниже, чем у мужчин
ГГТП	Увеличение активности на 5–10%	Увеличение активности, но активность на 10% ниже, чем у мужчин
Глутатион-редуктаза и ГП	Не меняется	Не меняется
ЛДГ	Увеличение общей активности на 10%	Как у мужчин
Липаза	Незначительное постепенное повышение активности	Как у мужчин

Активность АСТ и АЛТ незначительно повышается у пожилых женщин, приём препаратов эстрогена также может увеличивать активность АЛТ в крови.

У пожилых женщин в менопаузе активность щелочной фосфатазы увеличивается на 40% по сравнению с молодыми. Это изменение отражают гормональные нарушения, свойственные этому периоду жизни, но также могут быть связаны с субклинической остеомалацией, обусловленной гиперпаратиреозом. Несмотря на то что активность щелочной фосфатазы у женщин ниже, чем у мужчин во всех возрастных группах, она может достигать уровня активности у мужчин в период 60–90 лет. Активность щелочной фосфатазы у пожилых мужчин на 10% выше, чем у молодых.

Защитное повышение активности ГГТП — чувствительный маркёр печёночной дисфункции у мужчин и женщин, возникает в возрасте между 60 и 90 годами.

Концентрация билирубина в сыворотке крови, отражающая экскреторную функцию печени и гепатобилиарной системы, с возрастом почти не меняется.

Иммунная система

Начало старения иммунной системы относится ко времени полового созревания, когда наступают атрофические процессы в вилочковой железе (тимусе). Именно с тимусом и тимусзависимым комплексом иммунной системы в первую очередь связывают ослабление иммунных функций при старении. Масса тимуса максимальна в 5–15 лет, к 20–30 годам происходит её снижение, которое особенно выражено в 50–90 лет.

Инволюция тимуса сопровождается снижением концентрации его гормонов в крови. Концентрация тимопоэтина начинает снижаться в 30 лет, после 60 лет он практически отсутствует.

Старение иммунной системы можно более точно охарактеризовать как изменения в количестве, распределении и активности в популяциях лимфоцитов, в специфичности АТ и в цитокинах. В связи с этим возрастные изменения в иммунной системе — процесс, ведущий к состоянию иммунной дисрегуляции. Помимо связанного с возрастом снижения разнообразия спектра Т-лимфоцитов, происходит изменение баланса в подвидах Т-клеток, что отражает уменьшение образования Т-лимфоцитов в тимусе с возрастом. Для престарелых людей характерно снижение функции Т-лимфоцитов. Отношение Т-лимфоцитов CD4/CD8 с возрастом увеличивается.

Старение оказывает существенное влияние и на развитие В-лимфоцитов. Пре-В-лимфоциты — самая многочисленная линия клеток в красном костном мозге, их количество снижается с возрастом на 60–90%. Дефект, лежащий в основе снижения количества пре-В-лимфоцитов, обусловлен нарушением превращения про-В- в пре-В-лимфоциты. Несмотря на снижение образования В-лимфоцитов в костном мозге, количество В-лимфоцитов в периферической крови с возрастом не изменяется, что обусловлено удлинением жизни В-лимфоцитов и их способностью к самообновлению.

Большинство чужеродных Аг стимулируют CD5–В-лимфоциты, которые в ответ на стимуляцию синтезируют АТ. При старении происходит снижение ответа CD5–, но не CD5+ В-лимфоцитов, на чужеродные Аг. След-

ствием этих возрастных процессов является ряд закономерных изменений. Концентрации циркулирующих естественных АТ, например АТ к Аг групп крови, начинают снижаться в раннем возрасте, и к 80 годам их уровень составляет 50% и ниже от показателей молодых людей (основная причина трудностей определения группы крови у пожилых людей).

Образование АТ у пожилых людей фактически ко всем вакцинам (в том числе против гепатита, гриппа и столбняка) снижено по сравнению с молодыми людьми [Schwab R. et al., 1989]. В то же время выраженность иммунного ответа в виде образования АТ к большинству Т-независимых Аг (например, пневмококковый полисахарид) поддерживается на одном уровне в течение всей жизни. Тем не менее продолжительность защитного иммунитета после введения пневмококковой вакцины у пожилых людей меньше, чем у молодых [Shapiro E.D. et al., 1991]. По этой причине пожилые люди старше 65 лет должны подвергаться ревакцинации пневмококковой вакциной каждые 5–8 лет.

Несмотря на то что иммунный ответ в виде образования АТ ко всем чужеродным Аг с возрастом снижается, продукция Ig и количество лимфоцитов не изменяются. Более того, концентрация IgG и IgA в сыворотке крови с возрастом увеличивается (IgM и IgD — снижаются). Снижение содержания IgM соответствует снижению АТ к Аг группы крови и относительной недостаточности ответа на митогены со стороны Т-лимфоцитов,

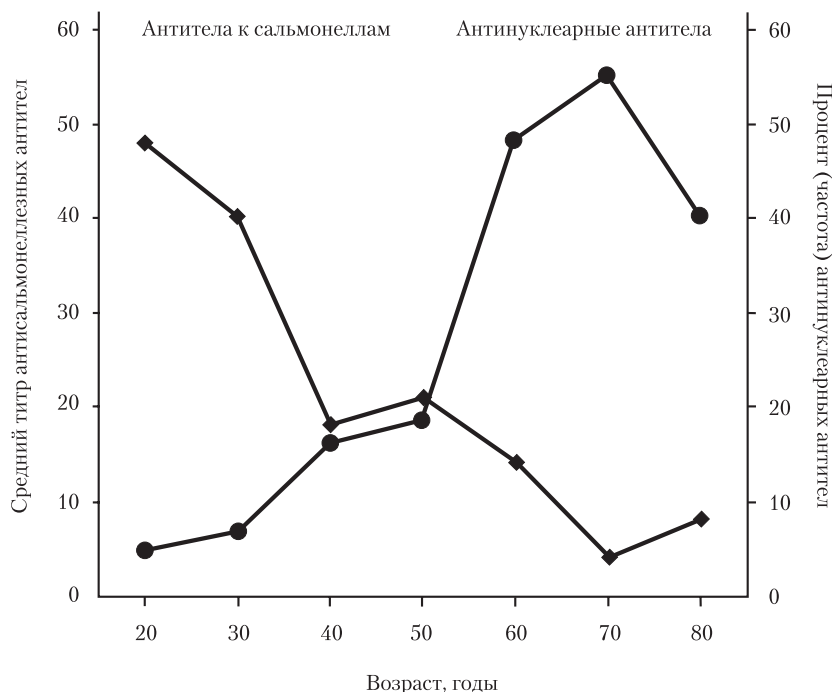


Рис. 12-18. Связанный с возрастом перекрест в функции иммунной системы

а увеличение IgG отражает способность иммунной системы поддерживать реактивность к Аг, с которыми организм сталкивался раньше.

В противоположность снижению продукции большинства АТ к чужеродным Аг, уровень АТ синтезируемых CD5+ В-лимфоцитами по мере старения увеличивается. Эти зависимые от возраста изменения в специфичности Ig, то есть переход от синтеза АТ к чужеродным Аг к выработке АТ к аутологичным Аг, представлены на рис. 12-18. При сравнении содержания АТ к сальмонеллам и антинуклеарных АТ в различные периоды жизни человека оказалось, что титр АТ к чужеродному Аг (сальмонелле) снижается с возрастом, в то время как количество лиц с антинуклеарными АТ с возрастом увеличивается [Rowley M.J. et al., 1968].

Несмотря на увеличение образования аутоантител при старении, частота аутоиммунных заболеваний с возрастом не увеличивается. Аутоиммунные заболевания чаще развиваются в средней трети человеческой жизни. Исключение составляют пернициозная анемия и аутоиммунный тиреоидит, которые возникают в поздний период жизни.

Вследствие инволюционных процессов в иммунной системе в старческом возрасте повышен риск развития инфекционных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний.

Водно-электролитный баланс

Старение сопровождается снижением объёма жидкости в организме. В молодом возрасте вода составляет приблизительно 60% массы тела у мужчин и 52% у женщин, а в возрасте 65 лет — 54 и 46%, соответственно. Снижение доли воды в общей массе тела повышает риск развития у пожилого человека дегидратации, как вследствие потери жидкости, так и при уменьшении её потребления; при чрезмерном потреблении воды или парентеральном введении растворов увеличивается риск перегрузки организма жидкостью и возникновения гипонатриемии.

Потребление достаточного объёма жидкости необходимо для поддержания нормального состояния водного баланса. У здоровых молодых людей чувство жажды возникает при осмолярности плазмы выше 292 мосмоль/л, в то время как у здоровых людей в возрасте 67–75 лет даже при подъёме осмолярности плазмы выше 296 мосмоль/л субъективное восприятие жажды снижено [Robertson G.L., 1983]. Поэтому, даже если вода доступна, пожилые люди потребляют её значительно меньше, чем молодые, после такого же периода дегидратации [Phillips P.A. et al., 1984]. Кроме того, даже при возникновении жажды многие пожилые пациенты не могут потреблять необходимое количество жидкости вследствие недееспособности (например, слепота, артрит, инсульт), которая ограничивает свободный доступ к жидкости.

СЕКРЕЦИЯ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

У молодых здоровых лиц существует определённый суточный ритм секреции АДГ, связанный с приёмом жидкости, ночью происходит увеличение продукции АДГ. У большинства здоровых пожилых людей, по сравнению с молодыми, пик секреции АДГ, связанный со сном, отсутствует [Kikuchi Y. et al., 1995]. Низкие дневные концентрации уровни АДГ в крови и изменение дневного ритма его секреции могут в некоторой степени объяснять увеличение ночного диуреза у пожилых людей [Kikuchi Y., 1995].

Дегидратация служит стимулом для секреции АДГ. У пожилых людей (67–75 лет) реакция на дегидратацию и гиперосмолярность проявляется более высокими концентрациями АДГ в плазме крови, чем у молодых (20–31 лет).

По мере старения отмечают развитие возрастзависимой недостаточности секреции АДГ на изменения объём/давление, снижение восприятия жажды при осмолярности плазмы выше 296 мосмоль/л.

СЕКРЕЦИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

По мере старения отмечают повышение концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови. Зависимость между концентрацией мозгового натрийуретического пептида типа В и возрастом представлена на рис. 12-19.

Повышение секреции натрийуретических пептидов с возрастом угнетает секрецию альдостерона и способствует потере натрия с мочой. Возрастное повышение секреции натрийуретических пептидов, возможно, отражает процесс компенсации вследствие развития целого ряда болезней (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет), которые сопровождаются увеличением нагрузки на миокард.

РЕНИН–АНГИОТЕНЗИН–АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

При старении происходят изменения в ренин–ангиотензин–альдостероновой системе. У пожилых людей (62–70 лет) снижены активность ренина и концентрацию альдостерона по сравнению с молодыми здоровыми лицами (20–30 лет) [Weidmann P. et al., 1975]. Возможно, что снижение активности ренина в плазме может быть связано с подавляющим эффектом повышенного уровня натрийуретических пептидов на секрецию ренина. Возрастное уменьшение концентрации альдостерона в крови — прямой результат возрастного снижения активности ренина плазмы, а не старческих изменений в надпочечниках, так как ответ альдостерона и кортизола на введение АКГГ у пожилых людей не изменён [Tsunoda K. et al., 1986]. Возрастное снижение концентрации альдостерона в крови, вероятно, является фактором, предрасполагающим к потере натрия у пожилых людей.

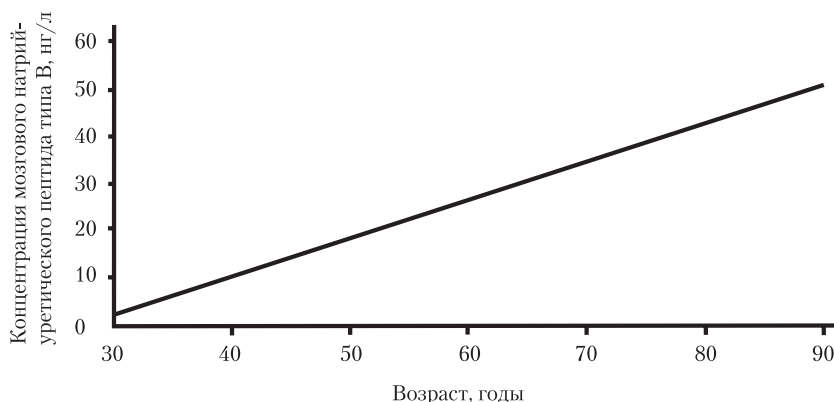


Рис. 12-19. Зависимость между концентрацией мозгового натрийуретического пептида типа В в плазме крови и возрастом

Почки

У пожилых людей снижаются почечный кровоток, СКФ и клиренс эндогенного креатинина. Анатомические изменения включают прогрессирующую потерю почечной массы, в первую очередь коркового слоя. Если масса почек среднего 40-летнего мужчины составляет приблизительно 250 г, то к 80 годам — 200 г [Sica D., 1994]. Общее количество функционирующих гломерулярных клубочков резко сокращается пропорционально изменениям массы почки. При гистологическом исследовании выявляют увеличение количества склерозированных клубочков. К 40 годам склерозируется 5% гломерул, а к 80 годам — 40%. Факторы, принимающие участие в формировании этих изменений, включают генерализованный атеросклероз, артериальную гипертензию и потребление большого количества белка в течение всей жизни.

Дегенеративные изменения в клубочках ведут к атрофии приводящих и отводящих артериол. По мере снижения количества функционирующих почечных клубочков оставшиеся подвергаются гиперфильтрации и гиперперфузии. Через некоторое время эти процессы приводят к повреждению структуры и нарушению функции гломерул, что сопровождается снижением СКФ. Функциональные изменения в различных отделах нефрона у лиц пожилого возраста приведены ниже [Sica D., 1994].

- Гломерулярные клубочки:
 - уменьшение СКФ;
 - снижение почечного кровотока.
- Проксимальный каналец:
 - снижение реабсорбции фосфатов;
 - снижение максимальной экскреции глюкозы.
- Дистальный каналец:
 - неспособность максимально экскретировать кислоты;
 - нарушенная способность к разведению мочи;
 - сниженная способность к максимальному концентрированию мочи;
 - нарушение задержки натрия.

У взрослых СКФ остаётся стабильной до 35 лет, затем постепенно и неуклонно снижается к 65 годам. После 65 лет заметно снижается клиренс эндогенного креатинина, что обусловлено значительным изменением СКФ, и в меньшей степени — нарушением секреции и реабсорбции. Влияние возраста на клиренс эндогенного креатинина представлено на рис. 12-20 [Rowe J.W., Wang S., 1988].

В настоящее время установлено, что СКФ после 40 лет снижается на 1% в год. У здорового 80-летнего человека СКФ составляет только 1/2–1/3 таковой у 30-летнего.

Соответственно данным продолжительных исследований, СКФ уменьшается приблизительно на 8 мл/мин/1,73 м² каждые 10 лет жизни (максимальные значения СКФ наблюдают в возрасте 30 лет). Основные эндогенные источники креатинина в организме — мышцы, поэтому креатинин экскретируется в кровь с относительно постоянной скоростью, которая пропорциональна мышечной массе человека. С возрастом мышечная масса снижается, и снижается клиренс эндогенного креатинина. В результате концентрация креатинина в сыворотке крови остаётся постоянной, даже когда истинная СКФ и клиренс креатинина снижены. Поэтому у пожилых

людей существенное снижение СКФ может маскироваться относительно нормальной концентрацией креатинина в сыворотке крови. Зависимость клиренса эндогенного креатинина и концентрации креатинина в сыворотке крови у лиц разного возраста представлены на рис. 12-21 [Meyer B.R., 1989].

В связи с представленными закономерностями у пожилого пациента оценку функции почек не следует проводить только на основании концентрации креатинина в сыворотке крови. Для адекватной оценки функции почек необходимо учитывать ряд факторов: возраст, массу тела, пол. Расчёт СКФ у мужчин проводят по следующей формуле [Perrone R.D. et al., 1992]: $\text{СКФ (мл/мин)} = [(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела}]$. Для женщин результат дополнительно умножают на 0,85.

Возрастное снижение СКФ следует учитывать при определении дозы ЛС, выводящихся из организма путём экскреции через почки (аминогликозиды, дигоксин, метотрексат, фенобарбитал, прокаинамид, ванкомицин и др.).

Диапазон нормальных концентраций мочевины в крови довольно широк в любом возрасте. Скорость метаболизма белков также оказывает значительное влияние на этот показатель. В интервале от 60 до 90 лет происходит умеренное постоянное увеличение концентрации мочевины в крови.

Хотя возрастные морфологические и функциональные изменения наиболее выражены в гломерулярных клубочках, их наблюдают и в канальцевом аппарате нефрона. Уменьшение длины и объёма проксимальных канальцев влияет на тубулярный транспорт различных веществ.

Одно из возможных проявлений нарушения функции канальцев почек (реабсорбции) — снижение концентрации мочевой кислоты в крови (осо-

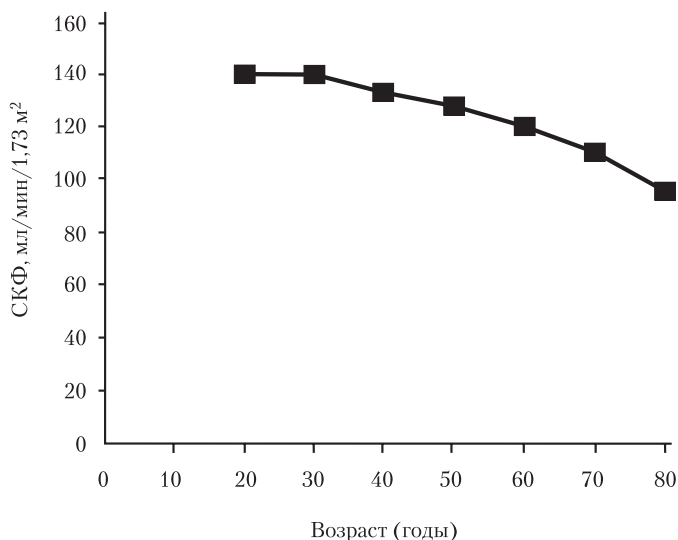


Рис. 12-20. Зависимость клиренса эндогенного креатинина от возраста

бенно у женщин) в течение 8-го десятилетия жизни. Существует сообщение о небольшом возрастном увеличении содержания альбумина и глюкозы в моче. Важное значение имеет увеличение с возрастом почечного порога для глюкозы (в норме — 10 ммоль/л), который у пожилых людей может составлять выше 16,6 ммоль/л [Mersey J.H., 1989]. Поэтому у пожилых людей проведение исследования мочи на глюкозу для диагностики сахарного диабета неэффективно. Рассчитывать необходимую дозу инсулина по содержанию глюкозы в моче нельзя.

Более существенные изменения претерпевают резервные возможности функции почек. Особенно наглядно эти изменения проявляются в способности почек быстро реагировать на изменения количества жидкости и электролитов в организме. Начиная с 50-летнего возраста каждые 10 лет максимальная концентрационная способность почек снижается приблизительно на 5%. В целом старение снижает адаптационные способности почек, что проявляется замедлением и сокращением по своей величине (диапазону) ответной реакции на нагрузочные тесты. Средние величины для некоторых функций почек у 40- и 80-летних мужчин приведены в табл. 12-2 [Lindeman R.D., 1993].

С возрастом снижается и эндокринная функция почек. В первую очередь это касается нарушения синтеза активной формы витамина D, что приводит к снижению всасывания кальция в кишечнике. Снижается как базальная, так и стимулированная секреция ренина, что сопровождается постепенным снижением концентрации альдостерона в крови.

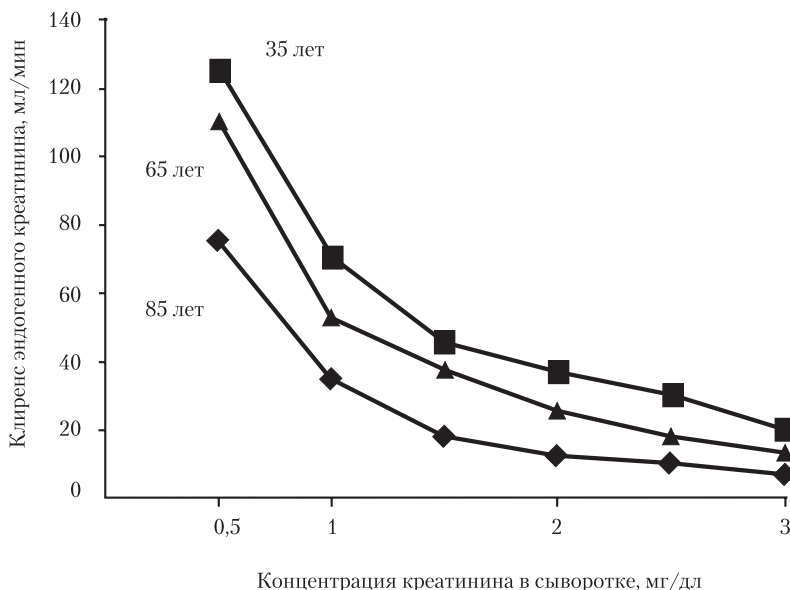


Рис. 12-21. Клиренс эндогенного креатинина и концентрация креатинина в сыворотке крови у лиц разного возраста

Таблица 12-2. Средние величины некоторых функций почек у 40- и 80-летних мужчин

Функция почек	40 лет	80 лет
Концентрация креатинина в сыворотке, мг/дл	0,81	0,84
Экскреция креатинина с мочой, мг/сут	1862	1259
Клиренс эндогенного креатинина, мл/мин/1,73 м ²	140	97
Клиренс инулина, мл/мин/1,73 м ²	125	75
Почечный кровоток, мл/мин	649	289
Концентрационная способность (максимальная осмолярность мочи после 12 ч воздержания от приёма воды, мосмоль/л)	1109	882
Способность к разбавлению (минимальная осмолярность мочи после водной нагрузки, мосмоль/л)	52	92
Минимальный pH мочи после нагрузки кислотой	4,96	4,85

Состояние питания

Недостаточность и избыточность питания — важные факторы риска преждевременного старения, поэтому их коррекция имеет большое значение в плане увеличения продолжительности жизни.

По мере старения потребление энергии снижается. На рис. 12-22 показано, что расход энергии у лиц в возрасте 40–74 лет почти на треть меньше (2100–2300 ккал/день), чем у людей в возрасте 24–34 лет (2700 ккал/день) [McGandy R.B. et al., 1966]. У многих пожилых людей расход энергии ещё ниже. Приблизительно 16–18% пожилых людей расходуют менее 1000 калорий ежедневно [Abraham S. et al., 1977].

Физиологические потребности людей старше 50 лет в пищевых продуктах существенно отличаются. Эти отличия заключаются в следующем.

- Энергетические потребности организма снижаются.
- Увеличивается потребность в белках: ежедневно необходимо получать 1,2–1,5 г/кг высококачественных белков, содержащих незаменимые аминокислоты.
- Доля углеводов в пище должна составлять не более 40%; следует избегать употребления моно- и дисахаридов.
- Увеличивается потребность в витаминах и минеральных веществах (особенно в кальции).

Статус питания оказывает воздействие на продолжительность и качество жизни. Ограничение калорий (за исключением состояния их дефицита) в целом приводит к увеличению продолжительности жизни.

Физиологические основы, объясняющие увеличенную потребность в ряде веществ у пожилых людей, связаны с рядом особенностей метаболизма и изменением функционального состояния органов и систем.

Начиная уже с 45 лет снижается желудочная секреция и выделение свободной соляной кислоты. Согласно данным ряда исследователей у 30% людей в возрасте 60–70 лет и 40% в возрасте 70–80 лет желудочная секреция вообще отсутствует [Russell R.M., Suter P.M., 1993], что приводит к дефициту внутреннего фактора Касла.

Внутренний фактор — белок, вырабатываемый париетальными клетками желудка. Его основная роль состоит в обеспечении всасывания цианкобаламина (витамина В₁₂). Дефицит витамина В₁₂ обычно проявляется не ранее чем через 1–3 года после нарушения его поступления (что связано

с наличием его запасов в печени). Возникновение дефицита приводит к развитию макроцитарной анемии и дегенерации нервных волокон. Витамин B_{12} входит в состав пищи только животного происхождения и полностью отсутствует в растительной пище. В желудке, высвободившись из пищи под действием соляной кислоты, витамин B_{12} соединяется с R-белком слюны. После расщепления в двенадцатиперстной кишке R-белка панкреатическими протеазами витамин B_{12} связывается с внутренним фактором. Щелочная среда в двенадцатиперстной кишке усиливает связь внутреннего фактора с витамином B_{12} , в результате чего витамин B_{12} становится устойчивым к действию протеолитических ферментов. В дальнейшем молекула внутреннего фактора и витамина B_{12} абсорбируется в подвздошной кишке.

Помимо снижения желудочной секреции, у пожилых людей высока распространённость инфицирования *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита. Частота выявления *Helicobacter pylori* увеличивается с возрастом и у лиц старше 60 лет составляет более 80% [Shamburek R.D., Farrar J.T., 1990]. Более чем у 30% людей старше 60 лет обнаруживают серологические маркёры атрофического гастрита. Непосредственная причина довольно быстрого развития атрофии слизистой оболочки желудка заключается в выработке аутоантител к обкладочным клеткам и внутреннему фактору. Аутоантитела связываются с обкладочными клетками слизистой оболочки желудка, повреждают железы и приводят к прогрессирующей атрофии.

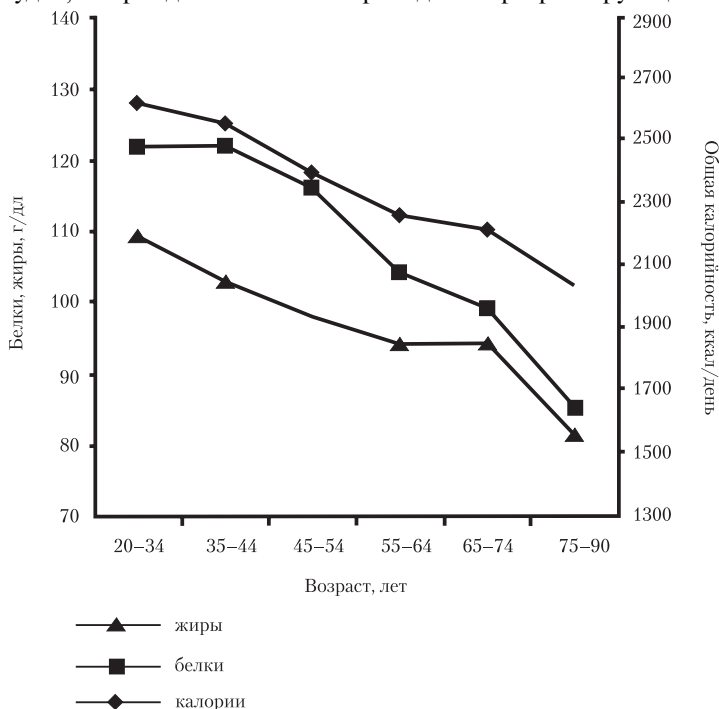


Рис. 12-22. Потребление белков, жиров и калорий в зависимости от возраста

АТ к внутреннему фактору блокируют соединение витамина B_{12} с внутренним фактором и тем самым препятствуют его всасыванию.

В силу приведённых причин уровень витамина B_{12} в организме снижается с возрастом. У 12% пожилых людей дефицит витамина B_{12} удаётся обнаружить при исследовании сыворотки крови [Lindebaum J. et al., 1994], у подавляющего большинства остальных пожилых людей метаболический дефицит витамина B_{12} удаётся обнаружить по повышению концентрации метилмалоновой кислоты и гомоцистеина. Эти метаболиты — чувствительные маркёры дефицита витамина B_{12} в тканях. Следует учитывать, что при длительном слабовыраженном дефиците витамина B_{12} возможно развитие нервно-психических нарушений без мегалобластной анемии.

В пожилом и старческом возрасте несколько увеличивается длина кишечника, его стенки претерпевают атрофические изменения, уменьшается количество функционирующих желёз и ворсинок на единицу поверхности слизистой оболочки. В двенадцатиперстной и тощей кишках заметны снижение толщины слизистой оболочки, атрофия мышечного слоя, что приводит к функциональным нарушениям («старческий запор»). По мере старения снижается абсорбционная способность тонкой кишки. В результате резко уменьшается всасывание аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов. Эти нарушения особенно выражены в отношении кальция. Все поступающие с пищей соли кальция лучше растворимы в кислой среде. Нарушение секреции соляной кислоты слизистой оболочкой желудка — одна из причин снижения всасывания кальция в кишечнике. Другая причина заключается в возрастном снижении образования активных форм витамина D.

Витамин D_3 (холекальциферол) образуется в коже из 7-дегидрохолестерола под влиянием солнечного света или поступает в организм с пищей. Синтезированный и поступивший витамин D_3 транспортируется кровью в печень, где в митохондриях превращается в 25-гидрохолекальциферол $[25(OH)D_3]$. Этот промежуточный продукт превращается или в $25(OH)_2D_3$, или в $24,25(OH)_2D_3$. Кальцитриол — $1,25(OH)_2D_3$ образуется в митохондриях клеток почек под действием 1-гидроксилазы, это наиболее активная форма витамина D_3 . После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой стимулирует синтез кальцийсвязывающего протеина, который способен связывать кальций, поступающий с пищей (в этом и состоит основная функция витамина D). В результате этих процессов концентрация кальция в крови повышается.

Снижение содержания 7-дегидрохолестерола в коже, а также уменьшение коркового вещества почек (снижение активности 1-гидроксилазы) при старении сокращают способность организма поддерживать кальциевый гомеостаз и приводят к снижению массы костей (остеопорозу). Определение концентрации кальцитриола в сыворотке крови позволяет выявить пожилых людей с риском дефицита кальция.

Поджелудочная железа вовлекается в процесс возрастных изменений с 40–45 лет. К 80 годам её масса уменьшается на 60%, происходят заметные изменения кровоснабжения. Снижается активность ферментов поджелудочной железы, особенно после 60 лет. Функциональная недостаточность поджелудочной железы обычно проявляется при стрессовых ситуациях (диетические излишества, приём алкоголя). Хороший маркёр оценки функциональной недостаточности поджелудочной железы — исследование панкреатической эластазы-1 в кале (см. главу 4).

Приложения

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на результаты лабораторных тестов

Таблица 1. ЛС, оказывающих влияние на лабораторные показатели, характеризующие функции печени [Young, 1975]

Лабораторные показатели, характеризующие функции печени	
Билирубин в моче (повышение)	
Щёлочная фосфатаза в сыворотке крови (повышение)	
Билирубин в сыворотке крови (повышение)	
Бромсульфалеиновая проба (удлинение)	
Глюкоза в сыворотке крови (снижение)	
АСТ и АЛТ в сыворотке крови (повышение)	
ЛС, вызывающие изменение показателей	
Аллопуринол	Метилдопа
Аминосалициловая кислота	Никотиновая кислота
Амфотерицин В	Нитрофурантоин
Андрогены	Олеандомицин
Хлорпропамид	Оксазепам
Циклофосфамид	Фенотиазины
Эритромицин	Пероральные контрацептивы
Галоперидол	Прогестины
Имипрамин	Пропилтиоурацил
Индометацин	Хинидины
Изониазид	Сульфаниламиды
Линкомицин	Тетрациклины
Ингибиторы МАО	Толбутамид
Меркаптопурин	Триметадон
Метоксален	

Таблица 2. ЛС, оказывающие влияние на результаты лабораторных тестов [Тиц Н., 1997]

Лабораторный показатель	ЛС, вызывающие биологический эффект	Тип эффекта	ЛС, вызывающие биологический эффект	Тип эффекта
Эритроциты	Азатиоприн	↓	Карбамазепин	↓
Гемоглобин	Циклофосфамид	↓	Фенитоин	↓
	Меркаптопурин	↓	Мепробамат	↓
	Метотрексат	↓	Хлорпромазин	↓
	Тиогуанин	↓	Хинин, хинидин	↓

Продолжение табл. 2

Лейкоциты	Винбластин	↓	Антималерийные препараты	↓
	Винкристин	↓	Каптоприл	↓
	Амфотерицин В	↓	Прокаинамид	↓
	Хлорамфеникол	↓	Карбутаамид	↓
	Пенициллины	↓	Толбутамид	↓
	Стрептомицин	↓	Триамтерен	↓
	Сульфаниламиды	↓	Нитрофураны	↓
	Тетрациклины	↓	Инсулин	↓
	Цефалоридин	↓	Леводопа	↓
	Ацетилсалициловая кислота	↓	Индометацин	↓
	Ибупрофен	↓	Метиленовый синий	↓
	Ацетилхолин	↑	Свинец	↑
	Углекислый газ	↑	Обезболивающие средства	↓
	Хлорпропамид	↑	Противосудорожные препараты	↓
	АКТГ, кортикостероиды	↑	Антигистаминные препараты	↓
Эозино-филы	Наперстянка	↑	Антибактериальные препараты	↓
	Этиленгликоль	↑	Противовирусные препараты	↓
	Гепарин натрия	↑	Гипогликемические средства	↓
	Гистамин	↑	Противоопухолевые препараты	↓
	Норэпинефрин	↑		
	Инсектициды	↑		
	Ртуть	↑		
	Карбамазепин	↑	АКТГ	↓
	Имипрамин	↑	Эпинефрин	↓
	Аллопуринол	↑	Глюкокортикоиды	↓
Базофилы	Метотрексат	↑	Ниацин	↓
	Пеницилламин	↑	Прокаинамид	↓
	Триамтерен	↑		
	Эстрогены	↑	АКТГ, кортикостероиды	↓
	Антитиреоидные препараты	↑	Химиотерапия	↓
Лимфоциты			Прокаинамид	↓
			Тиопентал натрия	↓
	Аминосалициловая кислота	↑	Аспарагиназа	↓

СОЭ	Эпинефрин	↑	АКТГ	↓
	Гризеофульвин	↑	Глюкокортикоиды	↓
	Леводопа	↑	Препараты лития	↓
	Норэпинефрин	↑	Ниацин	↓
	Отравление свинцом, мышьяком	↑		
	Вальпроевая кислота	↑		
	Декстран	↑	АКТГ	↓
	Жировые эмульсии	↑	Кортизол	↓
	Вакцина против гепатита В	↑	Циклофосамид	↓
	Пероральные контрацептивы	↑	Фториды	↓
Кислая фосфатаза	Витамин А	↑	Хинин	↓
	Андрогены (у женщин)	↑	Фториды	↓
Щелочная фосфатаза	Фенитоин	↑	Оксалаты	↓
			Плацентарный альбумин	↑
Аммиак			Оксалаты	↓
			Теofilлин	↓
			Изониазид	↑

Таблица 3. Перечень ЛС, оказывающих влияние на результаты лабораторных тестов [Henry J.B., 1996]

Лабораторный показатель	ЛС, вызывающие эффект за счёт биологического действия	Тип эффекта	ЛС, вызывающие эффект за счёт химической интерференции	Тип эффекта
Амилаза	Холинергические препараты	↑	Цитраты	↓
	Этанол	↑	Оксалаты	↓
	Наркотики	↑	Фториды	↓
Билирубин	Хлордиазепоксид	↑	Декстран	↑
	Фенобарбитал	↓	Аскорбиновая кислота	↓
			Теofilлин	↓
Кальций	Андрогены	↑	Цитраты	↓
	Кальциферол	↑	ЭДТА	↓
	Дигидротахистерол	↑		
	Пероральные контрацептивы	↑		
	Тиазидные диуретики	↑		
	Ацетазоламид	↓		

Продолжение табл. 3

Хлориды	Кортикостероиды	↓	Бромиды	↑
	Ацетазоламид	↑		
	Хлориды	↑		
	Фенилбутазон	↑		
	АКТГ, кортикостероиды	↓		
	Этакриновая кислота	↓		
Холестерин	Фуросемид	↓	Бромиды	↑
	АКТГ	↑		
	Соли жёлчных кислот	↑		
	Хлорпромазин	↑		
	Гепарин натрия	↓		
	Левотироксин натрия	↓		
Кортизол			Хлордиазепоксид	↑
			Дексаметазон	↑
			Дигоксин	↑
Креатинкиназа	Карбеноксолон	↑		
	Клофибрат	↑		
	Кодеин	↑		
	Дексаметазон	↑		
	Дигоксин	↑		
	Этанол	↑		
	Фуросемид	↑		
	Глютетимид	↑		
	Галотан	↑		
	Героин	↑		
	Лития карбонат	↑		
	Морфин	↑		
	Фенобарбитал	↑		
Креатинин	Амфотерицин В	↑	Аскорбиновая кислота	↑
	Канамицин	↑	Барбитураты	↑
			Цефалоспорины	↑
			Глюкоза	↑
Глюкоза			Леводopa	↑
	АКТГ, кортикостероиды	↑	Парацетамол	↑
	Эпинефрин	↑	Аминосалициловая кислота	↑

Продолжение табл. 3

	Этакриновая кислота	↑	Аскорбиновая кислота	↑
	Фуросемид	↑	Декстран	↑↓
	Тиазиды	↑	Гидралазин	↑
	Фенитоин	↑	Леводопа	↑
	Пропранолол	↑	Меркаптопурин	↑
		↑	Метимазол натрия	↑
		↓	Налидиксовая кислота	↑
ЛДГ	Клофибрат	↓	Оксазепам	↓
			Теofilлин	↓
Липаза	Холинергические препараты	↑	Билирубин	↑
	Этанол	↑		
	Наркотики	↑		
Фосфор неорганический	Инсулин	↓		
	Кальциферол	↓		
	Тетрациклины	↓		
Калий	Гепарин натрия	↑	Кальций	↑
	Калий	↑	Пенициллин	↑
	Спинолактон	↑		
	АКТГ, кортикостероиды	↓		
	Амфотерицин В	↓		
	Глюкоза	↓		
	Пероральные диуретики	↓		
	Салицилаты	↓		
	Тетрациклин	↓		
Общий белок	АКТГ, кортикостероиды	↑	Билирубин	↑
	Анаболические и андрогенные стероиды	↑	Декстран	↑
			Ацетилсалициловая кислота	↓
АЛТ, АСТ	Ампициллин	↑	Аскорбиновая кислота	↑
	Цефалотин	↑	Эритромицин	↑
	Клофибрат	↑	Изониазид	↑
	Колхицин	↑	Леводопа	↑
	Гентамицин	↑	Парааминосалициловая кислота	↑
	Метилтестостерон	↑		

Продолжение табл. 3

Натрий	Опиаты	↑		
	Оксациллин	↑		
	Андрогены	↑		
	Алкалоиды раувольфии	↑		
	Кортикостероиды	↑		
	Маннитол	↑		
	Метилдопа	↑		
	Фенилбутазон	↑		
	Аммония хлорид	↓		
	Гепарин натрия	↓		
	Пероральные диуретики	↓		
Мочевина	Спинолактон	↓		
	Щелочные антациды	↑	Хлоробутанол	↑
	Препараты мышьяка	↑	Гуанетидин	↑
	Цефалоридин	↑		
	Фуросемид	↑		
	Гентамицин	↑		
	Канамицин	↑		
	Метилдопа	↑		
	Неомицин	↑		
	Нитроглицерин	↑	Витамины группы В	↑
Катехол-амины	Фенотиазины	↑	Эритромицин	↑
	Ингибиторы МАО	↓	Гидралазин	↑
			Леводопа	↑
			Метилдопа	↑
			Никотиновая кислота	↑
			Хинин, хинидин	↑
			Салицилаты	↑
			Тетрациклины	↑
			Бромиды	↑
			Аскорбиновая кислота	↑
			Леводопа	↑
Хлориды Креатинин			Метилдопа	↑
			Нитрофураны	↑
			Аскорбиновая кислота	↓
			Леводопа	↓
Глюкоза			Прокаин	↑
			Сульфаниламиды	↑
Порфирины	Прогестины-эстрогены	↑		

5-Оксиин- долуксусная кислота	Резерпин	↑	Фенотиазины	↓
17-КС	Анаболики	↑		
	Этакриновая кислота	↓		
17-КС, 17-ОН	Фенитоин	↓		
	Эстрогены	↓		
	Пенициллин	↓		
17-ОН	Тиазидные диуретики	↓		
	Аскорбиновая кислота	↑	Хинидин, Хинин	↑
			Резерпин	↑
	Гидроксизин	↑		
	Препараты йода	↑		
	Метенамин	↑		
17-КС, 17-ОКС	Пенициллин	↑	Налидиксовая кислота	↓
17-КС, 17-ОКС и 17-ОН	Мепробамат	↑		
	Фенотиазины	↑		
	Спиронолактон	↑		
	Пенициллин	↑		
Ванилил- миндальная кислота	Эпинефрин	↑		
	Лития карбонат	↑	Кофеин	↑
	Нитроглицерин	↑		
	Хлорпромазин	↓		
	Гуанетидин	↓	Салицилаты	↑
	Ингибиторы МАО	↓		
	Резерпин	↓		

Референтные величины лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Референтные величины
Кровь	
Аденозин-3,5-монофосфат циклический (цАМФ) (плазма крови)	8–20 нмоль/л
Адреналин	1,91–2,46 нмоль/л (<88 нг/л)
АКТГ (сыворотка крови):	
утро	<22 пмоль/л
вечер	<6 пмоль/л
Азот остаточный	14–28 ммоль/л (200–400 мг/л)
Азот свободных аминокислот	2,6–5 ммоль/л (36–70 мг/л)
Аскорбиновая кислота (витамин С)	34–91 мкмоль/л (6–16 мг/л)
АЛТ (сыворотка крови)	0,1–0,68 ммоль/ч.л (7–40 МЕ/л при 37 °С)
АСТ (сыворотка крови)	0,1–0,45 ммоль/ч.л (10–30 МЕ/л при 37 °С)
АСТ, митохондриальный изофермент	17–24% общей активности
Альбумин	35–50 г/л
α -Амилаза	16–30 г/ч.л (25–220 МЕ/л)
Алкоголь	0,001–0,015 г/л (21,7–2170 мкмоль/л)
Альдолаза (фруктозо-1,6-дифосфат альдолаза):	
взрослые	До 3,1 МЕ/л при 25 °С До 7,6 МЕ/л при 37 °С
новорождённые	До 9,9 МЕ/л при 25 °С
Альдостерон (сыворотка крови; забор образца крови в положении лёжа)	100–400 пмоль/л (4–15 нг/дл)
Алюминий (сыворотка крови)	2–5 мкг/л
δ -Аминолевулиновая кислота	0,8–2,3 мкмоль/л
δ -Аминолевулиновой кислоты дегидрогеназа (кровь с гепарином)	>14,5 МЕ/л
Амилаза панкреатическая	17–115 МЕ/л
Аммиак (взрослые)	11–32 мкмоль/л (15–45 мкг/дл)
α -Антитрипсин (взрослые)	0,78–2 г/л
Билирубин:	
общий	3,4–17,1 мкмоль/л (0,2–1 мг/дл)
прямой	0–3,4 мкмоль/л (0–0,2 мг/дл)
непрямой	3,4–13,7 мкмоль/л (0,2–0,8 мг/дл)
Гексозамины	5,2–7 ммоль/л

Гематокрит (ЭДТА–кровь):	
женщины	0,37–0,45 (37–45%)
мужчины	0,39–0,5 (38–50%)
Гемоглобин (цельная кровь):	
женщины	120–160 г/л
мужчины	135–180 г/л
Гемоглобин свободный:	
цитратная плазма крови	<40 мг/л (<0,62 мкмоль/л)
сыворотка крови	<220 мг/л
Гемоглобин-электрофорез (ЭДТА–кровь):	
HbA ₁	96–98%
HbA ₂	<3,5%
HbA ₄	<1%
HbF	<2%
Гемопексин (сыворотка крови)	0,50–1,15 г/л
Гепарин-кофактор II (цитратная плазма)	0,24–0,6 кЕД/л
17-Гидроксикортикостероиды:	
мужчины	194–524 нмоль/л (70–190 мкг/л)
женщины	248–579 нмоль/л (90–210 мкг/л)
Гистамин:	
цельная кровь	180–900 нмоль/л (20–100 мкг/л)
плазма крови	250–350 нмоль/л
α-Гидроксibuтират дегидрогеназа	72–182 МЕ/л при 37 °С
Глобулины	21–34 г/л
Глюкоза:	
ортотолуидиновым методом в цельной крови	3,3–5,5 ммоль/л
в плазме (сыворотке) крови	3,3–6,1 ммоль/л
глюкозооксидазным (ферментативным) методом в плазме (сыворотке) крови	3,9–6,4 ммоль/л
в ликворе	2,22–3,89 ммоль/л
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа:	
плазма крови	Нет активности
эритроциты	131±13 мМЕ/10 ⁹ эритроцитов (250–500 мкМЕ/л)
γ-Глутамилтранспептидаза (сыворотка крови):	
мужчины	10,4–33,8 МЕ/л (при 37 °С)
женщины	8,8–22 МЕ/л (при 37 °С)
Гаптоглобин (сыворотка крови)	150–2000 мг/л
Гликопротеины общие (по уровню гексоз, связанных с белками)	1,05–1,15 г/л
α ₁ -Гликопротеин (сыворотка крови)	0,55–1,4 г/л

α_2 -Гликопротеин	0,4–0,85 г/л
β_1 -Гликопротеин (сыворотка крови)	<4 мг/л
Глицерин свободный (ЭДТА–плазма крови)	3–18 мг/л
Глутатион (кровь)	0,78–1,2 нмоль/л
Глутатионпероксидаза (эритроциты)	29,6–82,9 ЕД/г Нб
Глутаматдегидрогеназа (сыворотка крови):	
женщины	<3 МЕ/л
мужчины	<4 МЕ/л
Гомованилиновая кислота:	
ЭДТА–плазма крови	4–18 мкг/л
ликвор	18–62 мкг/л
β -Субъединица хорионического гонадотропина (сыворотка крови):	
женщины	<5 МЕ/л
женщины (менопауза)	<10 МЕ/л
β -Гидроксимасляная кислота (D-3-гидроксипутират) (сыворотка крови)	Не определяется
Гидроксипутиратдегидрогеназа (сыворотка крови):	
взрослые	<140 МЕ/л
новорождённые	<400 МЕ/л
дети 1–3 лет	<200 МЕ/л
Соматотропный гормон:	
мужчины	До 2 нг/мл
женщины	До 10 нг/мл
Гуаназа	<3 МЕ/л при 37 °С
Допамин (плазма крови)	<40 нг/л
Допамин- β -оксидаза (сыворотка крови)	3–100 МЕ/л
Железо (сыворотка крови):	
мужчины	11,6–31,3 мкмоль/л (65–175 мкг/дл)
женщины	9–30,4 мкмоль/л (50–170 мкг/дл)
Железосвязывающая способность сыворотки общая (общий трансферрин)	44,75–71,6 мкмоль/л (250–400 мкг/дл)
Жёлчные кислоты (сыворотка крови)	2,5–6,8 мкмоль/л (1,25–3,41 мкг/дл)
Жирные кислоты общие (свободные и эфирсвязанные)	9–15 ммоль/л
Жирные кислоты свободные:	
натощак	0,64–0,88 ммоль/л
после приёма пищи	0,78–1,18 ммоль/л
Золото (сыворотка крови)	<0,2 мкг/л
Иммуноглобулины:	

IgG (взрослые)	8–17 г/л
IgA (взрослые)	0,9–4,5 г/л
IgM:	
мужчины	0,5–3,2 г/л
женщины	0,6–3,7 г/л
IgE:	0,3–30 нмоль/л
взрослые	20–100 кЕ/л
дети до 12 мес	<15 кЕ/л
дети 1–5 лет	8–50 кЕ/мл
дети 6–9 лет	8–50 кЕ/мл
дети 10–15 лет	10–60 кЕ/мл
Индикан	0,87–3,13 мкмоль/л (<800 мкг/л)
Инсулин (РИА-метод)	29–172 пмоль/л
Интерлейкин-2 (сыворотка крови)	0,5–2,5 Е/мл
Интерлейкин-6 (сыворотка крови)	0–33 Е/мл
Интерлейкин-8 (сыворотка крови)	146–172 Е/мл
Рецептор интерлейкина-2 (сыворотка крови)	<1000 Е/мл
Йод	46–70 мкг/л
Калий:	
сыворотка крови	3,5–5 ммоль/л
плазма крови	3,5–5 ммоль/л
эритроциты	78,5–112 ммоль/л
Кальций (сыворотка крови):	
общий	2,15–2,5 ммоль/л (8,6–10 мг%)
ионизированный	1,15–1,27 ммоль/л
Кальцитонин (сыворотка крови)	<150 пг/мл (нг/л)
β-Каротин (сыворотка крови)	150–1250 мкг/л (0,7–3,7 мкмоль/л)
Кетоновые тела	30 мг/л
17-Кетостероиды	866–4334 нмоль/л (250–1250 мкг/л)
α-Кетоглутарат (Na–ЭДТА–кровь)	<11,6 мкмоль/л
Кислотно-основное состояние:	
pH:	
артериальной крови	7,36–7,46
венозной крови	7,26–7,36
HCO ₃ ⁻ (плазма крови)	36–44 нмоль/л
Истинный бикарбонат крови (ИБ, или AB)	19–25 ммоль/л
Стандартный бикарбонат крови (СБ, или SB)	21,3–24,8 ммоль/л

Продолжение

Сумма всех буферных систем крови (БО, или ВВ)	40–60 ммоль/л
Сдвиг буферных оснований (СБО, или ВЕ)	+2,3–(–2,3) ммоль/л
Парциальное давление углекислого газа (рСО ₂) в крови	
артериальной	4,65–5,98 кПа
венозной	6,1–7,7 кПа
Парциальное давление кислорода (рО ₂) в крови	
артериальной	12–12,6 кПа
венозной	4,6–6 кПа
Общий («тотальный») углекислый газ (ТСО ₂)	23–33 ммоль/л
Кобальт:	
сыворотка крови	0,20–0,28 мкг/дл (33,9–47,5 нмоль/л)
ЭДТА–кровь	<0,9 мкг/дл
С2-компонент комплемента (сыворотка крови)	10–30 мг/л
С3-компонент комплемента (сыворотка крови)	0,55–1,2 г/л
С4-компонент комплемента (сыворотка крови)	0,2–0,5 г/л
С5-компонент комплемента (сыворотка крови)	95–160%
Кортикостероиды (11-КС)	0,358–0,635 мкмоль/л
17-Оксикортикостероиды (17-ОКС)	0,14–0,56 мкмоль/л
Кортизол:	
утром	200–700 нмоль/л (70–250 нг/мл)
вечером	55–250 нмоль/л (20–90 нг/мл)
Креатинин:	138–635 нмоль/л
женщины	44–97 мкмоль/л
мужчины	62–132 мкмоль/л
Креатинина эндогенного клиренс:	
мужчины	0,93–1,32 мл/(с·м ²) [97–137 мл/(мин·1,73)]
женщины	0,85–1,23 мл/(с·м ²) [88–128 мл/(мин·1,73)]
Креатинкиназа общая:	
мужчины	<195 МЕ/л при 37 °С
женщины	<170 МЕ/л при 37 °С
МВ-изофермент (сыворотка крови)	0–24 МЕ/л (<6 % общей активности КК)

МВ-изофермент, концентрация (КК-МВ mass) (сыворотка крови)	<5 мкг/л
ВВ-изофермент (сыворотка крови)	<8 МЕ/л
ММ-изофермент (сыворотка крови)	<76 МЕ/л
Креатин:	
мужчины	8–31 мкмоль/л (1–4 мг/л)
женщины	15–53 мкмоль/л (2–7 мг/л)
Криоглобулины	До 0,08 г/л
Ксантин (сыворотка крови)	2,7–8 мкмоль/л
Лактат:	
плазма, сыворотка крови	0,63–2,44 ммоль/л (57–220 мг/дл)
кровь артериальная	<1,3 ммоль/л (<11,3 мг/дл)
ликвор	1,2–2,1 ммоль/л (108–189 мг/дл)
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) общая:	0,8–4 ммоль/(ч.л) (240–480 МЕ/л при 37 °С)
ЛДГ-1	15–25% общей активности
ЛДГ-2	30–40% общей активности
ЛДГ-3	20–25% общей активности
ЛДГ-4	10–15% общей активности
ЛДГ-5	5–55% общей активности
Лейцинаминопептидаза (оптимизированный тест)	15–40 МЕ/л (<35 МЕ/л)
Липаза	0–417 МЕ/л
Липаза (субстрат триолеин)	До 190 МЕ/л при 37 °С
Липиды общие	4,5–7 г/л
Липопротеинэлектрофорез:	
α-липопротеины (ЛПВП)	
женщины	2800–3300 мг/л
мужчины	2200–2800 мг/л
β-липопротеины (ЛПНП)	<2900 мг/л
пре-β-липопротеины (ЛПОНП)	
женщины	700–1700 мг/л
мужчины	<1300 мг/л
Липопротеин (а)	<30 мг/дл
β-Липопротеины:	
женщины	1,9–6 г/л
мужчины	2,2–7,4 г/л
Литий:	
профилактика	0,5–0,8 ммоль/л
терапевтический интервал	0,5–1,3 ммоль/л
токсическое действие	>1,5 ммоль/л

Лютеинизирующий гормон:	
женщины:	
фолликулиновая фаза	1,68–15 Мед/л
фаза овуляции	21,9–56,6 Мед/л
лютеиновая фаза	0,61–16,3 Мед/л
период менопаузы	14,2–52,3 Мед/л
мужчины	1,24–7,8 Мед/л
Магний (сыворотка крови):	
по реакции с титановым жёлтым	0,7–1,1 ммоль/л
по реакции с магоном	0,75–1 ммоль/л
Магний (ликвор)	1,03–1,44 ммоль/л
Макроглобулины общие	0,7–4,3 г/л
α_2 -Макроглобулин (сыворотка крови):	
женщины	1,75–4,2 г/л
мужчины	1,5–3,5 г/л
дети до 12 мес	2,08–6,31 г/л
дети 1–2 лет	2,96–6,4 г/л
дети 2–7 лет	2,81–6,25 г/л
дети 7–15 лет	2,59–6 г/л
Маркёры опухолевые (сыворотка крови):	
СА 125	<35 МЕ/мл
СА 15-3	<27 МЕ/мл
СА 19-9	<37 МЕ/мл
СА 50	<25 ЕД/мл
СА 549	<12 ЕД/мл
СА 72-4	<4,6 МЕ/мл
Опухолеассоциированный (муциноподобный) сывороточный антиген (Cancer associated serum antigen)	<11 МЕ/мл
СЕА (carcino-embryonic antigen)	<5 нг/мл
курильщики	<10 нг/мл
пограничный интервал	5–10 нг/мл
область патологии	>10 нг/мл
Фрагмент цитокератина 19, CYFRA 21-1	<3,3 нг/мл
α -Фетопроtein	<10 МЕ/мл
Медь (сыворотка крови):	
мужчины	11–21,98 мкмоль/л (0,7–1,4 мг/л)
женщины	12,56–25 мкмоль/л (0,8–1,55 мкг/л)
Метгемоглобин (кровь)	<2,4 г/л
Миоглобин (сыворотка крови):	
мужчины	22–66 мкг/л
женщины	21–49 мкг/л

Миокиназа (аденилаткиназа)	<15 U/L
α_1 -Микроглобулин	<12 мг/л
β_2 -Микроглобулин	660–2740 нг/мл
Молибден	0,1–3 мкг/л (1–31,3 нмоль/л)
Молочная кислота:	
в венозной крови	0,9–1,7 ммоль/л
в артериальной крови	<1,3 ммоль/л
Мочевая кислота:	
мужчины	0,26–0,45 ммоль/л (<7,6 мг/дл)
женщины	0,14–0,39 ммоль/л (<6,6 мг/дл)
Мочевина (сыворотка крови)	2,5–8,3 ммоль/л (<500 мг/л)
Мышьяк (кровь)	<0,4 мкмоль/л (<70 мкг/л)
Натрий (сыворотка крови):	
взрослые	135–150 ммоль/л
дети	130–145 ммоль/л
Натрий (эритроциты)	6,3–8,3 ммоль/л.
Норадреналин	104–548 мкг/л
5-Нуклеотидаза	0–1,6 ЕД при 37 °С (<17 МЕ/л)
11-Оксикортикостероиды (плазма крови) (по флюоресценции в серно-спиртовом растворе)	130–230 мкг/л
17-Оксикортикостероиды (плазма крови)	0,14–0,55 мкмоль/л
Орнитинкарбамоилтрансфераза	8–20 МЕ/л при 37 °С
Осмолярность (сыворотка крови):	
взрослые	280–300 мосм/л
новорождённые	258–297 мосм/л
Паратгормон (ЭДТА–плазма крови):	
интактная молекула	10–65 нг/л
(РИА, N-концевой полипептид)	8–24 нг/л
C-пептид (отражает секрецию инсулина) (сыворотка крови)	0,78–1,89 нг/мл
Пировиноградная кислота:	
артериальная кровь	45,6–114 мкмоль/л
венозная кровь	0,02–0,08 мг/дл (2–9 ммоль/л)
венозная кровь	0,3–0,9 мг/дл (34–103 ммоль/л)
Пируват (NaF–кровь)	<85 мкмоль/л
Плазминоген	80–120%
Порфирины:	
эритроциты (ЭДТА–кровь)	До 660 мкг/л
сыворотка крови	<20 мкг/л
Преальбумин	1,64–6,5 мкмоль/л (0,1–0,4 г/л)
Прогестерон (17 α -гидроксипрогестерон) (сыворотка крови):	

новорождённые до 4 дней	<15 мкг/л
дети	0,2–1,4 мкг/л
женщины:	
фолликулиновая фаза	0,2–2 мкг/л
лютеиновая фаза	10–30 мкг/л
мужчины	0,1–1 мкг/л
Пролактин:	
женщины	61–512 мМЕ/л
мужчины	58–475 мМЕ/л
Пропердин (С3-проактиватор)	0,55–1,2 г/л
Протромбин	1,4–2,1 мкмоль/л
Протопорфирины (эритроциты)	4–52 мкг/дл (7,2–93,6 нмоль/л)
С-реактивный белок (сыворотка крови)	<5 мг/л
Ревматоидный фактор	Отсутствует
Ренин (ЭДТА–плазма крови, в положении лёжа)	0,2–1,6 нг ангиотензина I/мл/ч
Ретинолсвязывающий глобулин	30–60 мг/л
Рубидий (ЭДТА–кровь)	900–4145 мкг/л
Салицилаты	Отсутствуют
Салицилаты, терапевтический интервал	1,08–2,17 ммоль/л (150–300 мг/л)
Свинец (кровь)	<2,41 мкмоль/л (<500 мкг/л)
Селен (сыворотка крови)	1,14–1,9 мкмоль/л (89,7–149,6 мкг/л)
Серебро	<0,9 мкг/л
Серомукоид (серогликоиды общие)	0,22–0,28 г/л
Серотонин (5-гидрокситриптамин):	
плазма крови	0,22–2,05 мкмоль/л (40–80 мкг/л)
кровь	0,28–1,14 мкмоль/л (50–200 нг/мл)
Сиаловые кислоты (в расчёте на содержание N-ацетил-нейраминовой кислоты)	2–2,36 ммоль/л
Сорбитолдегидрогеназа	0–2,6 МЕ/л
Стероидсвязывающий глобулин:	
женщины	18,6–117 нмоль/л (3–15 мг/л)
мужчины	14,9–103 нмоль/л (1–12 мг/л)
дети	40–90 нмоль/л
Стронций:	
ЭДТА–кровь	<19,8 мкг/л
сыворотка крови	10–70 мкг/л
Сульфгемоглобин	<1 г/л
Тантал (ЭДТА–кровь)	<0,6 мкг/л

Таллий	<0,3 мкг/л
Тестостерон (сыворотка крови):	
женщины	0,52–2,43 нмоль/л
мужчины	0,52–38,17 нмоль/л
Тестостерон свободный (сыворотка крови):	
женщины	0,7–3,6 нг/л
мужчины	9–47 нг/л
Тимоловая проба	0–4 ед.
Трансферрин (сыворотка крови):	
мужчины	2–3,2 г/л
женщины	1,85–3,6 г/л
Триглицериды	0,55–1,65 ммоль/л
Трипсин	10–60 мкг/л
Тиоционат	Отсутствует
Тимидинкиназа (сыворотка крови):	
взрослые	<5 МЕ/л
дети	<10 МЕ/л
Тиреотропный гормон (сыворотка крови) (взрослые)	0,4–4,2 мМЕ/л
Тиреоглобулин (сыворотка крови)	3–42 нг/мл (мкг/л)
Тироксин общий:	
мужчины	59–155 нмоль/л
женщины	71–142 нмоль/л
Тироксин свободный	10–35 нмоль/л
Тироксинсвязывающий глобулин	13,6–27,2 мг/л
Трийодтиронин	1,08–3,14 нмоль/л
Трийодтиронин свободный (взрослые)	4–7,4 пмоль/л
Трийодтиронинсвязывающий тест	25–35%
Фенилаланин:	
взрослые	<182 мкмоль/л (<30 мг/л)
новорождённые	73–212 мкмоль/л (12–35 мг/л)
Фибриноген (цитратная кровь 1:10)	2–4 г/л (5,8–11,6 мкмоль/л)
Фолаты:	
сыворотка крови	11–57 нмоль/л (5–25 мкг/л)
эритроциты	376–1450 нмоль/л (166–640 мкг/л)
Фолликулостимулирующий гормон (сыворотка крови):	
мужчины	1,42–15,4 МЕД/л
дети (младше 11 лет)	0,3–6,7 МЕД/л
женщины:	
фолликулиновая фаза	1,37–10 МЕД/л

Продолжение

фаза овуляции	6,17–17,2 МЕД/л
лютеиновая фаза	1,09–9,2 МЕД/л
менопауза	19,3–100,6 МЕД/л
Фосфатаза:	
кислая	0–6,5 МЕ/л
простатическая	0,05–2,6 МЕ/л
простатическая (РИА)	<2 мкг/л
щёлочная:	
взрослые	39–117 МЕ/л при 37 °С
дети до 10 сут	35–106 МЕ/л при 37 °С
дети 10 сут–1 год	71–213 МЕ/л при 37 °С
дети 2 года–15 лет	106–213 МЕ/л при 37 °С
Фосфолипиды общие	1,25–2,75 г/л (125–275 мг/дл)
Фосфор:	
липидный	1,97–4,68 ммоль/л
неорганический	0,65–1,29 ммоль/л
Фруктоза (NaF–кровь):	2,77–27,75 мкмоль/л
взрослые	<100 мг/л
новорождённые	<700 мг/л
Фруктозамин	<285 мкмоль/л
Фтор:	
кровь	<0,027 нмоль/л (<0,5 мг/л)
сыворотка крови	<30 мкг/л
Хлорид-ионы (хлор)	95–110 ммоль/л
Хлороформ, кровь	<1 мкг/л
Холестерин общий (реакция Либерманна–Бурхардта)	3–5,2 ммоль/л
Холестерин липопротеинов высокой плотности	0,9–1,9 ммоль/л
Холестерин липопротеинов низкой плотности	65–175 мг/дл (1,68–4,53 ммоль/л)
Холинэстераза:	160–340 ммоль/(ч·л)
субстрат ацетилхолин	1900–3800 МЕ/л при 25 °С
субстрат бутирилхолин	5300–12900 МЕ/л при 37 °С,
Цезий (сыворотка крови)	<5,2 мкг/л
Церулоплазмин	0,18–0,45 г/л (180–450 мг/л)
Цитраты	88–156 мкмоль/л (17–30 мг/л)
Цинк	70–120 мкг/дл (10,7–18,4 мкмоль/л)
Эластаза-1 панкреатическая	<3,5 мкг/л
Эстрон (сыворотка крови):	
мужчины	20–80 нг/л
женщины:	

фолликулиновая фаза	40–120 нг/л
лютеиновая фаза	60–200 нг/л
менопауза	<30 нг/л
Ликвор	
Общий белок:	0,15–0,45 г/л (15–45 мг/дл)
преальбумин	2–7%
альбумин	56–76%
α_1 -глобулины	2–7%
α_2 -глобулины	4–12%
β -глобулины	8–18%
γ -глобулины	3–12%
Электролиты:	
осмолярность	280–300 мосм/л
натрий	135–150 ммоль/л
калий	2,6–3 ммоль/л
хлор	115–130 ммоль/л
кальций общий	1,05–1,35 ммоль/л (4,2–5,4 мг/дл)
магний	1,2–1,5 ммоль/л
pH:	
люмбальная жидкость	7,28–7,32
цистернальная жидкость	7,32–7,34
pCO ₂ :	
люмбальная жидкость	44–50 мм рт.ст.
цистернальная жидкость	40–56 мм рт.ст.
pO ₂ :	40–44 мм рт.ст.
Аммиак	6–20 мкмоль/л (10–35 мг/дл)
Гипоксантин	4,4–7,4 мкмоль/л
Глюкоза	2,8–4,4 ммоль/л (50–80 мг/дл)
Глутамин	0,3–1,4 ммоль/л (5–20 мг/дл)
Гомованилиновая кислота	18–62 мкг/л
Железо	0,2–0,4 мкмоль/л (1–2 мкг/дл)
IgA	<6 мг/л
IgG	<40 мг/л
IgM	<1 мг/л
Креатинин	45–92 мкмоль/л (0,6–1,2 мг/дл)
Креатинкиназа-BB	До 5 МЕ/л (при 37 °C)
Лактат	1,1–2,4 ммоль/л (10–22 мг/дл)
Лактатдегидрогеназа	До 56 МЕ/л (при 37 °C)
Лизоцим	<1,5 мг/л
Медь	0,12–0,37 мкмоль/л
β_2 -Микроглобулин	<1,9 мг/л

Продолжение

Мочевина	2–5,7 ммоль/л (6–16 мг/дл)
Основной белок миелина:	
мужчины	19–92 мг/л
женщины	12–76 мг/л
Общие липиды	0,01–0,02 г/л (1–2 мг/дл)
Преальбумин	11–23 мг/л
Фосфор	0,4–0,7 ммоль/л (1,2–2 мг/дл)
Цинк	0,3–0,9 мкмоль/л (2–6 мкг/дл)
Моча	
Альдостерон:	2,8–41,6 нмоль/сут
нормальная диета	6–25 мкг/сут
бедная солями диета	17–44 мкг/сут
богатая солями диета	<6 мкг/сут
Алюминий	До 20 мкг/л
α -Амилаза (диастаза)	10–490 МЕ/л
α_1 -Микроглобулин	<12 мг/л
5 δ -Аминолевулиновая кислота	1,5–7,5 мг/сут (11,2–57,2 мкмоль/сут)
Аммиак	30–60 ммоль/сут
Адреналин:	
дети до 1 года	<2,5 мкг/сут
дети 1–2 лет	<3,5 мкг/сут
дети 3–4 лет	<6 мкг/сут
дети 5–7 лет	<10 мкг/сут
дети 8–10 лет	<14 мкг/сут
взрослые	<20 мкг/сут
Амилаза панкреатическая	<450 МЕ/л (60–70% общей амилазы в моче)
Андростерон:	
женщины	<4,1 мг/сут
мужчины	<6,2 мг/сут
Антидиуретический гормон (вазопрессин)	1,9–52 нг/л
Ацетон:	
общий	<0,05 г/л (до 50 мг/л)
свободный	<0,002 г/л (до 2 мг/л)
Белок общий	50–100 мг/сут
Белок Бенс-Джонса	Отсутствует
Ванадий	<1 мкг/л
Ванилилминдальная кислота (3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота):	
дети до 2 нед	<0,85 мг/сут
дети 2–8 нед	<1,3 мг/сут

дети 2–6 мес	<1,5 мг/сут
дети 7–12 мес	<1,7 мг/сут
дети 1–5 лет	<2,2 мг/сут
дети 6–10 лет	<3,6 мг/сут
дети 11–15 лет	<4,8 мг/сут
взрослые	<7 мг/сут
Витамин В ₁ (тиамин)	>100 мкг/сут
Витамин С (аскорбиновая кислота):	
взрослые	10–100 мг/сут
дети	10–80 мг/сут
Висмут	<1,6 мкг/л
Галактоза	<10 мг/сут
Гемоглобин свободный	<0,2 мг/л
17-Гидроксикортикоиды:	
женщины	5,5–22,1 мкмоль/сут (2–8 мг/сут)
мужчины	8,3–27,6 мкмоль/сут (3–10 мг/сут)
дети до 2 лет	2–4 мг/сут
дети 2–6 лет	3–6 мг/сут
дети 6–10 лет	4–8 мг/сут
дети 10–14 лет	4–10 мг/сут
5-Гидроксииндолуксусная кислота	<9 мг/сут
Гидроксипролин общий:	
женщины	<30 мг/сут
мужчины	<42 мг/сут
Глюкоза	<0,2 г/сут
Гомованилиновая кислота:	
дети до 2 нед	<1,5 мг/сут
дети 2–8 нед	<2 мг/сут
дети 2–6 мес	<2,9 мг/сут
дети 7–12 мес	<3,4 мг/сут
дети 1–5 лет	<4,8 мг/сут
дети 6–10 лет	<6,9 мг/сут
дети 11–15 лет	<8,8 мг/сут
взрослые	До 82 мкмоль/л (до 15 мг/сут)
Гомогентизиновая кислота	<0,1 г/л
Гомогентизиновая кислота при алкаптонурии	3–10 г/сут
ДОФА (диоксифенилаланин)	40,6–562,9 нмоль/сут (8–111 мкг/сут)
Дофамин (допамин):	
взрослые	731,1–2937,6 нмоль/сут (112– 450 мкг/сут)

дети до 12 мес	<180 мкг/сут
дети 1–2 лет	<239 мкг/сут
дети 6–10 лет	<314 мкг/сут
Железо	<100 мкг/сут
IgA	<5 мг/сут
IgG	<7 мг/л
Индиан	4–20 мг/сут
Индий	<0,2 мкг/л
Йод	27–403 мкг/сут (38,4–89,5 ммоль/л)
Калий:	
взрослые	2–4 г/сут
дети до 6 мес	0,2–0,74 г/сут
дети 7–24 мес	0,82–1,79 г/сут
дети 2–7 лет	0,82–2,03 г/сут
дети 8–14 лет	1,01–3,55 г/сут
Кадмий	<1,3 мкг/л
Кальций:	
взрослые	100–300 мг/сут
дети	60–160 мг/сут
Карнитин:	
женщины	2,2–25,6 мг/сут
мужчины	15,2–41,2 мг/сут
Кетоновые тела (ацетон общий)	<0,05 г/л
Ксантин	5–12 мг/сут
17-Кетостероиды общие:	
женщины	
17–35 лет	6–14 мг/сут
35–60 лет	2–12 мг/сут
мужчины	
17–35 лет	10–25 мг/сут
35–60 лет	7–20 мг/сут
Клиренс креатинина:	
фльтрация	1,33–2 мл/с (80–120 мл/мин)
реабсорбция	0,97–0,99 (97–99%)
Кобальт	<1 мкг/л
Копропорфирины общие	50–160 мкг/сут (0,075–0,24 мкмоль/сут)
Копропорфирин I	17–31%
Копропорфирин III	69–83%
Кортизол:	
взрослые	20–120 мкг/сут
дети 4 мес – 10 лет	2–30 мкг/сут

Кортизол свободный	55–248 нмоль/сут (20–90 мкг/сут) или 15–30 нмоль/нмоль креатинина
Креатин:	0–4,56 ммоль/сут (0–60 мг/сут)
женщины	<189 мг/сут
мужчины	<270 мг/сут
Креатинин	4,4–17,6 ммоль/сут (0,5–2 г/сут)
Креатинина клиренс	>95 мл/мин/1,73 м ²
Креатининовый коэффициент:	
женщины	14–22 мг/кг/сут
мужчины	22–26 мг/кг/сут
дети до 3 лет	10–15 мг/кг/сут
дети 6–11 лет	6–22 мг/кг/сут
дети 12–17 лет (девочки)	12–29 мг/кг/сут
дети 13–17 лет (мальчики)	20–28 мг/кг/сут
Крезол	<1 мкг/л
Ксантин	5–12 мг/сут
Лактатдегидрогеназа	<30 МЕ/л
Лактоза	<35 мг/сут
Лейцинаминопептидаза	<12 МЕ/л
Лизоцим	<1,5 мг/л
Магний	0,7–1,2 ммоль/л (50–150 мг/сут)
Медь	<50 мкг/л
Метанол	<2 мг/л
β_2 -Микроглобулин	<250 мкг/л
Миоглобин	<2 мг/л
Молибден	25–140 мкг/сут
Мочевая кислота	2,36–5,90 ммоль/сут (250–750 мг/сут)
Мочевина	333,0–587,7 ммоль/сут (20,0–35 г/сут)
Мукополисахариды	<280 мг/г креатинина
Натрий:	
взрослые	3–6 г/сут
дети до 6 мес	0,05–0,14 г/сут
дети 7–24 мес	0,28–0,74 г/сут
дети 2–7 лет	0,62–1,43 г/сут
дети 8–14 лет	1,17–2,51 г/сут
Норадреналин:	
дети до 1 года	<10 мкг/сут
дети 1–2 лет	<17 мкг/сут
дети 3–4 лет	<29 мкг/сут

Продолжение

дети 5–7 лет	<45 мкг/сут
дети 8–10 лет	<65 мкг/сут
взрослые	<90 мкг/сут
5-Оксииндолуксусная кислота	5,2–41,8 мкмоль/сут
17-Оксикортикостероиды:	
свободные	0,11–0,77 мкмоль/сут (0,04–0,28 мг/сут)
суммарные	3,61–20,38 мкмоль/сут (1,31–7,39 мг/сут)
Оротовая кислота:	
взрослые	<2 мг/г креатинина
дети до 10 лет	<5 мг/г креатинина
дети старше 10 лет	<2 мг/г креатинина
Осмолярность (взрослые)	600–1200 мосм/л
С-Пептид:	
взрослые	33–60 мкг/сут
дети 6–8 лет	16–28 мкг/сут
Плотность	1,012–1,025 кг/л
pH	5–7
Подсчёт форменных элементов по Аддису–Каковскому:	
лейкоциты	До 2×10^6 /сут
эритроциты	До $0,5 \times 10^6$ /сут
цилиндры	До $0,02 \times 10^6$ /сут
Подсчёт форменных элементов по Нечипоренко:	
лейкоциты	До $2,5 \times 10^3$ /мин
эритроциты	До 2×10^3 /мин
Подсчёт форменных элементов по Амбурже:	
лейкоциты	До $2,5 \times 10^3$ /мин
эритроциты	До 2×10^3 /мин
Порфирины:	
гептакарбоксипорфирин	<10 мкг/сут
гексакарбоксипорфирин	<7 мкг/сут
копропорфирин	<120 мкг/сут
пентакарбоксипорфирин	50–160 мкг/сут (0,075–0,24 мкмоль/сут)
уропорфирин	10–30 мкг/сут (0,012–0,037 мкмоль/сут)
общие	<175 мкг/сут
Прегнандиол:	
женщины:	0,94–46,8 мкмоль/сут (0,3–15 мг/сут)

фолликулиновая фаза	0,2–1,5 мг/сут
лютеиновая фаза	1,5–6 мг/сут
менопауза	0,3–0,9 мг/сут
мужчины	1,18–4,61 мкмоль/сут (0,20–1,50 мг/сут)
дети до 7 лет	<0,15 мг/сут
дети 7–12 лет	<0,7 мг/сут
дети 14–15 лет	<1,6 мг/сут
Прегнантриол:	
взрослые	<2 мг/сут
дети до 6 лет	<0,15 мг/сут
дети 7–11 лет	<0,4 мг/сут
дети 12–14 лет	<1,5 мг/сут
Прегнантриолон	<0,5 мг/сут
Ретинолсвязывающий глобулин	<0,5 мг/л
Селен	2–31 мкг/л
Серотонин	<200 мкг/сут
Стронций	<30 мкг/л
Таллий	<0,7 мкг/л
Тантал	<0,6 мкг/л
Тестостерон общий:	
женщины	<20 мкг/сут
мужчины	35–100 мкг/сут
Трансферрин	<2,4 мг/л
Фосфор неорганический	0,026–0,048 ммоль/сут (0,8–1,5 г/сут)
Фруктоза	<30 мг/сут
Фтор	<1 мг/л
Цинк	270–850 мкг/л
Цитрат	90–834 мг/сут
Щавелевая кислота	<44 мг/сут
Эстрогены общие:	
женщины:	77,66–370,65 нмоль/сут, (22,0–105 мкг/сут)
фолликулиновая фаза	7–25 мкг/сут
фаза овуляции	25–95 мкг/сут
лютеиновая фаза	20–70 мкг/сут
менопауза	3–11 мкг/сут
мужчины	17,65–63,54 нмоль/сут (5–18 мкг/сут)
дети	2–14 мкг/сут
Уран	<0,2 мкг/л
Уропорфирин	10–30 мкг/сут (0,012–0,037 мкмоль/сут)

Предметный указатель

В предметном указателе на первом месте стоит родовое понятие, видовые понятия организованы как подрубрики родового (например, «Анемия апластическая», но не «Апластическая анемия»).

- 17-Кетостероиды 551
- 17-Оксикортикостероиды 547
- 17 α -Гидроксипрогестерон 550, 641
- Агаммаглобулинемия, сцепленная с хромосомой X 685
- Агранулоцитоз 52
 - иммунный 76
- Агрегация тромбоцитов
 - с адреналином 315
 - с АДФ 312
 - с арахидоновой кислотой 315
 - с коллагеном 314
 - с ристоцетином 316
- Адреналин 616, 618
- Акромегалия 537, 541
- Активность плазмы крови
 - антиоксидантная общая 257
- Аланинаминотрансфераза 225
- Алкоголизм 698
- Альбумин
 - в крови 170, 252
 - в моче 173
- Альбуминурия 173
- Альдостерон 599
- Альфа-амилаза 233
 - панкреатическая 236
- Альфа-фетопrotein 638
- Альфа1-антитрипсин 177
- Альфа1-гликопротеин кислый 176
- Альфа1-глобулины 171
- Альфа2-антиплазмин 337
- Альфа2-глобулины 172
- Амёба дизентерийная в кале 152
- Амёбиаз 152, 509
- Аммиак 191
- Амфетамины 710
- Анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов 661
- Ангиотензин
 - I 598
 - II 598
- Андрогены 577
- Андростендион 547
- Анемия 34
 - апластическая 72
 - гемолитическая аутоиммунная 427
 - железодефицитная 295, 300
 - у пожилых 717
- Анизоцитоз 57
- Аномалия лейкоцитов
 - Пельгера 60
 - псевдопельгеровская 60
- Антикоагулянт волчаночный 408
- Антистрептолизин O 402
- Антитела
 - антимитохондриальные 418
 - антиспермальные 415
 - к *Saccharomyces cerevisiae* 427
 - к антигенам островковых клеток 413
 - к базальной мембране клубочков 424
 - к белку, усиливающему бактерицидное действие нейтрофилов 422
 - к гладкой мускулатуре 419
 - к глиадину 426
 - к двуспиральной ДНК 399
 - к декарбоксилазе глутаминовой кислоты 414
 - к инсулину 413
 - к кардиолипину 407
 - к миелопероксидазе нейтрофилов 423
 - к микросомальному антигену печени и почек 419
 - к надпочечникам 414
 - к нуклеарным антигенам 396
 - к односпиральной ДНК 400
 - к печёчно-специфическому липопротеину 419
 - к протеинкиназе-3 422
 - к тиреоглобулину 411
 - к тиреоидпероксидазе 411
 - к тканевой транслугтаминазе 426
 - к тубулярной базальной мембране 425
 - к цитоплазме нейтрофилов 420
 - к экстрагированным ядерным антигенам 400
 - к эндотелию 423
 - овариальные 415
 - тиреоидмикросомальные 410
- Антитромбин III 333
- Анурия 98

- Аполипопротеин
 A1 210
 B1 211
 Аппендицит 45
 Артрит
 инфекционный 125
 ревматоидный 126, 402
 Аспаратаминотрансфераза 223
 Аспергиллёз 518
 Астма бронхиальная 693
 Атаксия-телеангиэктазия 687
 Базопения 54
 Базофилия 54
 Базофилы 53
 Бактерии в моче 106
 Бактериурия 106, 114
 Баланс азотистый 254
 Балантидий в кале 153
 Белок
 Бенс-Джонса 361
 в моче 114
 витамин А-связывающий 252
 в моче 100
 в суточной моче 106
 общий в крови 169
 острой фазы 172
 С-реактивный 403
 ультрачувствительный 405
 Бета-глобулины 172
 Билирубин
 в крови
 непрямой 220
 общий 215
 прямой 219
 в моче 101
 Билирубинурия 101
 Болезнь
 Аддисона 415, 544
 Александера 329
 аутоиммунная 410
 Брутона 685
 Гирке 671
 гликогеновая 670
 Гоше 672
 гранулематозная хроническая 687
 Грейвса 411, 412
 Жильбера 218
 Иценко–Кушинга 542
 Кавасаки 423
 кошачьей папаины 78
 Крона 422, 427
 Лайма 495
 лёгких цепей 362
 Марфана 679
 моногенная 648
 аутосомно-доминантная 667
 аутосомно-рецессивная 667
 сцепленная с хромосомой X 667
 мочекаменная 116
 мультифакториальная 648
 Нимана–Пика 671
 Оврена 329
 периодическая 669
 полигенная 648
 Помпе 671
 Розенталя 322
 Рустигского–Калера 361
 сердца ишемическая 688
 Тей–Сакса 672
 тяжёлых цепей 364
 Уилсона–Коновалова 180, 680
 фон Виллебранда 316
 хромосомная 648
 Боррелиоз клещевой 495
 Бруцеллёз 487
 Вагинит неспецифический 157
 Вагиноз бактериальный 157
 Вариация
 аналитическая 11
 биологическая 4
 Васкулиты системные 421
 Величина референтная 3
 в гериатрии 714
 Витамин
 A 259
 B₁₂ 261
 D 609
 Воспроизводимость исследования 11
 Время
 активированное частичное
 тромбопластиновое 318
 протромбиновое 325
 свёртывания крови 63
 тромбиновое 332
 Газ угарный 706
 Галактоземия 644, 671
 Гамма-глобулины 172
 Гамма-глутамилтранспептидаза 229
 Гаммапатия 359
 Гаптоглобин 178
 Гастрин 626
 17 627
 Гематокрит 33
 Гематурия 103, 104
 Гемоглобин
 в крови 31
 гликозилированный 199
 в моче 103
 среднее содержание в эритроците 37
 средняя концентрация в эритроците 38

- Гемоглобинурия 103
 Гемосидерин 296
 Гемосидероз 296
 Гемофилия
 А 324, 683
 В 323, 683
 С 322
 Гемохроматоз 296
 первичный 681
 Геном 646
 Гепатит
 аутоиммунный 418, 419, 420
 вирусный 453
 А 453
 В 453, 525
 С 460, 522
 D 462
 Е 463
 G 464
 маркёры 465
 Героин 709
 Герпес опоясывающий 467
 Гестагены 575
 Гибридизация in situ 660
 Гигантизм 537
 Гиперальбуминемия 171
 Гиперальдостеронизм
 вторичный 599
 первичный 599
 Гипербетапопротеинемия 209
 Гипербилирубинемия 215
 Гипергликемия 194
 Гипергомоцистеинемия 193, 689, 690
 Гиперинсулинизм 621
 Гиперкалиемия 266
 Гиперкальциемия 275
 Гиперкальциурия 277
 Гиперкортицизм 542
 Гиперлипопротеинемия 208
 Гипермагнемия 285
 Гипернатриемия 270
 Гиперпаратиреоз
 вторичный 607
 первичный 275, 605
 третичный 607
 Гиперпребетапопротеинемия 209
 Гиперпротеинемия 170
 Гипертиреоз 564
 Гиперурикемия 189
 Гиперфосфатемия 281
 Гиперфосфатурия 283
 Гиперхиломикронемия 208
 Гиперхлоремия 287
 Гиперхлорурия 288
 Гиперхромия 38, 40, 58
 Гипоальбуминемия 171
 Гипоальдостеронизм 600
 Гипогаммаглобулинемия новорождённых
 транзиторная 686
 Гипогликемия 195
 Гипокалиемия 265
 Гипокальциемия 274
 Гипокальциурия 279
 Гипокортицизм 542
 Гипомагниемия 284
 Гипонатриемия 268
 Гипопаратиреоз 608
 Гипопротеинемия 170
 Гипосидероз 295
 Гипоталамус 532
 Гипотиреоз 563
 врождённый 640
 Гипофиз 533
 Гипофосфатемия 280
 Гипофосфатурия 283
 Гипохлоремия 286
 Гипохлорурия 287
 Гипохромия 38, 40, 58
 Гистамин 631
 Гликогенозы 670
 Глобулин
 стероидсвязывающий 581
 антигемофильный А 323
 антигемофильный В 323
 антигемофильный С 322
 тироксинсвязывающий 560
 Гломерулонефрит 423
 быстро прогрессирующий 424
 Глутаматдегидрогеназа 232
 Глутатионпероксидаза 258
 Глюкагон 624
 Глюкоза
 в крови 194
 в моче 101, 110
 Глюкозурия 110
 Гомоцистеин 192
 Гомоцистеинурия 193
 Гонадотропин
 хорионический 435, 581, 638
 бета-субъединица 636
 Гонорея 159, 499, 530
 Гормон 531
 адренкортикотропный 542
 антидиуретический 590
 лютеинизирующий 569
 паратиреоидный 605
 соматотропный 536
 тиреотропный 554, 640
 фолликулостимулирующий 567
 Гранулематоз Вегенера 420, 422

- Грипп 478
 Дегидроэпиандростерон 547
 Дегидроэпиандростерона сульфат 548
 Дезоксипиридинолин 614
 Дефицит
 АТ-селективный с нормальным уровнем Ig 685
 витамина А 260
 витамина В₁₂ 262
 железа 295
 кислоты фолиевой 263
 субклассов IgG селективный 685
 Т-клеточных антигенных рецепторов 687
 IgA и IgG с увеличением синтеза IgM 685
 IgA-селективный 685
 Диабет
 несахарный 591
 нефрогенный 593
 сахарный 194, 413, 414, 691
 типа 1 621, 691, 692
 типа 2 621
 MODY 692
 Диальдегид малоновый 256
 Дигидротестостерон 580
 Дигитоксин 342
 Дигоксин 341
 Дисбеталипопротеинемия 209
 Дислипопротеинемия 208
 Дисплазия правого желудочка аритмогенная 670
 Дифтерия 492
 Длительность кровотечения по Дукке 64
 Ёмкость крови фагоцитарная 378
 Железо в крови 292
 Желтуха 215, 220
 новорождённых физиологическая 216
 Жёлчь 141
 Жидкость
 серозных полостей 120
 синовиальная 124
 Зернистость
 нейтрофилов токсогенная 59
 эритроцитов базофильная 58
 Зоб
 диффузный токсический 564
 узловой токсический 564
 Иерсиниоз 494
 Изопропанол 706
 Изостенурия 113
 Иммуноглобулин
 А 353
 Е 356
 G 355
 М 354
 Иммуноглобулинопатия 359
 Иммунодефицит
 клеточный с нормальным содержанием Ig 687
 множественный комбинированный 686
 общий вариабельный 685
 первичный 684
 Индекс
 завершённости фагоцитоза 378
 интоксикации лейкоцитарный 49
 массы тела 250
 созревания нейтрофилов 71
 созревания эритрокариоцитов 71
 чувствительности международный 326
 Инсулин 621
 Интерсексуальность 666
 Интерференция 8
 Инфаркт миокарда 240
 Инфекция
 аденовирусная 480
 ВИЧ 451, 526
 внутриутробная 519
 вызванная вирусами Коксаки 481
 вызванная вирусами простого герпеса 466, 527
 вызванная вирусом папилломы человека 527
 вызванная вирусом Эпштейна–Барр 468
 вызванная гемофильной палочкой 486
 вызванная *Helicobacter pylori* 498, 529
 герпетическая 466
 менингококковая 486
 микоплазменная 505, 530
 парвовирусная В19 481
 перинатальная 519
 пневмококковая 485
 респираторно-синцитиальная 480
 сальмонеллёзная 488
 стафилококковая 485
 стрептококковая 484
 хламидийная 500, 530
 цитомегаловирусная 473, 527
 Йод в моче 291
 Исследование цитогенетическое 649
 Ишурия 98
 Калий
 в крови 264
 в моче 272
 Кальций
 в крови 274
 в моче 277
 Кальцитонин 560
 Кальцитриол 609
 Кандидоз 159, 164, 519

- Каннабис 711
 Кардиомиопатия гипертрофическая 669
 Кариотипирование 650
 Кетонурия 102
 Кислота
 ванилилминдальная 619
 гомованилиновая 620
 лизергиновая, диэтиламид 711
 молочная 200
 мочевая
 в крови 187
 в моче 190
 5-оксиндолуксусная 631
 фолиевая 263
 Кластеры дифференцировки 389
 Клетки
 бластные 70
 волчаночные 395
 моноцитoidные 71
 плазматические 71
 Ридера 94
 Штернгеймера–Мальбина 104
 LE 395
 Клиренс
 амилазокреатининовый 235
 эндогенного креатинина 185
 Кокаин 710
 Коклюш 493
 Колит язвенный неспецифический 422, 427
 Кольца Кебота 58
 Комплекс гистосовместимости
 главный 653
 Комплексы иммунные циркулирующие 359
 Компонент комплемента
 C3 381
 C4 382
 Конвертин 329
 Копрограмма 145
 Кортизол 545
 свободный 546
 Корь 475
 Коэффициент
 альбумин-глобулиновый 173
 атерогенности холестерина 205
 гипергликемический 196
 гипогликемический 198
 де Ритиса 223
 липазо-амилазовый 238
 Краснуха 476
 Креатинин
 в крови 183
 в моче 184
 Креатинкиназа
 общая 241
 MB-фракция 242
 MB-фракция mass 244
 Кривая
 Гаусса 2
 Прайс–Джонса 39, 67
 Криптоспоридии в кале 153
 Кристаллурия 105
 Кристаллы
 в моче 105
 Шарко–Лейдена 130
 Кровь в кале скрытая 148
 Лактат 200
 Лактатдегидрогеназа 226
 изофермент 1 249
 Лактоген плацентарный 585
 Лейкоз
 волосатоклеточный 97
 острый 78
 лимфобластный 87
 нелимфобластный 82
 хронический 90
 Лейкопения 45
 Лейкоцитоз 45
 Лейкоцитурия 103, 104
 Лейкоциты
 в крови 44
 в моче 102, 104
 Лептоспироз 497
 Ликвор 133
 Лимфолейкоз хронический 93
 Лимфопения 55
 Лимфоцитоз 55
 Лимфоциты 54
 В
 активированные 367
 несущие IgA 367
 несущие IgG 369
 несущие IgM 368
 общее количество 366
 NK CD16 373
 NK CD56 375
 Т
 общее количество 370
 с рецепторами к ИЛ-2 374
 супрессоры 372
 хелперы 371
 Липаза 237
 Липопротеин (А) 212
 Липопротеины 201
 альфа 207
 бета 207
 флотирующие 208
 высокой плотности 204, 207
 низкой плотности 205, 207
 очень низкой плотности 207
 бета 208

- Х 208
- пре-бета 207
- Лития препараты 344
- Лишай опоясывающий 467
- ЛСД 711
- Лямблии в кале 153
- Лямблиоз 513
- Магний 283
- Макроглобулинемия Вальденстрёма 363
- Макроцитоз 57
- Малярия 64
- Мегакариобласты 70
- Мегакариоциты 70
- Мегалобласты 70
- Мегалоцитоз 57
- Мегалоциты 70
- Медь
 - в крови 288
 - в моче 290
- Метамфетамин 710
- Метанефрины 619
- Метанол 704
- Метгемоглобинемия 708
- Миелограмма 68
- Миелоз сублейкемический 92
- Миелокариоциты 70
- Миелолойкоз хронический 90
- Миелома
 - Бенс-Джонса 362
 - множественная 361, 442
- Микроальбуминурия 173
- Микросфероцитоз наследственный 680
- Микроцитоз 57
- Миоглобин 245
- Миодистрофия Дюшенна 683
- Мокрота 127
- Мононуклеары атипичные 71
- Мононуклеоз инфекционный 77, 468
- Моноцитоз 56
- Моноцитопения 57
- Моноциты 56
- Морфин 709
- Мочевина
 - в крови 181
 - в моче 182
- Муковисцидоз 642, 682
- Мукополисахаридозы 679
- Мутация 647
- Надпочечник 541
- Нанизм гипопизарный 537
- Натрий
 - в крови 267
 - в моче 273
- Недостаточность
 - аденозиндезаминазы 686
 - 21-гидроксилазы 550
- Нейробластома 438
- Нейтропения 50
 - Костманна 50
 - наследственная доброкачественная 51
 - циклическая 51
- Нейтрофилёз 50
- Нейтрофилы 49
- Неоплазия эндокринная множественная 608, 696
- Нефрит тубулоинтерстициальный 425
- Нефропатия диабетическая 173
- Нитриты 708
 - в моче 102
- Норадреналин 617, 618
- Норметанефрины 619
- Объём
 - тромбоцита средний 42
 - эритроцита средний 36
- Олигурия 98
- Онкомаркёр 429
 - СА 242 440
 - HER-2/neu 439
 - альфа-фетопротейн 429
 - бета,-микроглобулин 442
 - карбогидратный антиген СА 19-9 431
 - карбогидратный антиген СА-72-4 434
 - муциноподобный ассоциированный антиген 432
 - нейронспецифическая снoлаза 438
 - опухолевый антиген мочевого пузыря 441
 - простатический специфический антиген 436
 - свободный 438
 - раково-эмбриональный антиген 430
 - раковый антиген СА-125 432
 - раковый антиген СА-15-3 434
 - фрагмент цитокератина 19 439
 - хорионический гонадотропин, субъединица бета 435
- Опиоиды 709
- Описторхоз 517
- Опухоли гастроэнтеропанкреатические
 - эндокринные 625
- Орозомукоид 176
- Оспа ветряная 467
- Остеоартроз 126
- Остеодистрофия наследственная 608
- Остеокальцин 612
- Остеопения 611
- Остеопороз 698
- Остеосклероз 611
- Отношение нормализованное
 - международное 327

- Парагемофилия 329
 Парагрипп 479
 Парапротеинемия 360
 Парапротеины
 в крови 359
 в моче 364
 Паротит эпидемический 476
 Пепсиноген I 628
 Пептид
 натрийуретический атриальный 601
 С 623
 Пиридинолин 614
 Плазминоген 336
 Плазмодии малярии 64
 Плазмоциты 57
 Плеоцитоз 135
 Подагра 189, 673
 Пойкилоцитоз 58
 Показатель
 распределения эритроцитов
 по объёму 39
 фагоцитарный 378
 цветовой 40
 Полипоз толстой кишки семейный 694
 Полихроматофилия 58
 Полицитемия истинная 92
 Порог клинического решения 28
 Порфирия 674
 острая перемежающаяся 675
 Преальбумин 173, 180, 253
 Проакцелерин 329
 Проба
 Аддиса–Каковского 111
 жгута 310
 Кумбса
 непрямая 428
 прямая 428
 по Зимницкому 113
 по Нечипоренко 113
 Реберга–Тареева 185
 стаканная 119
 щипка 310
 Пробки Дитриха 130
 Прогестерон 575
 Продукты деградации фибрина и
 фибриногена 338
 Проинсулин 622
 Проконвертин 329
 Пролактин 570
 Простейшие в кале 151
 Протеин
 А, ассоциированный с беременностью
 584, 635
 С 333, 334, 690
 Протеинурия 100, 106
 постренальная 110
 преренальная 109
 ренальная 109
 Профибринолизин 336
 Псевдогиперальдостеронизм 600
 Псевдогиперкалиемия 266
 Псевдогиперпаратиреоз 607
 Псевдогипогиперпаратиреоз 609
 Псевдогипонатриемия 270
 Псевдогипопаратиреоз 608
 Псевдотуберкулёз 495
 Рак
 желудка 432, 434
 колоректальный 430
 лёгкого 434, 438, 439
 молочной железы 432, 440
 семейный 694
 мочевыводящего пузыря 439, 441
 поджелудочной железы 431, 441
 предстательной железы 437, 438, 695
 щитовидной железы 565
 яичников 433, 434
 Распределение
 Гаусса 2
 нормальное 2
 Рахит витамин D-резистентный 684
 Реакция
 бластной трансформации лимфоцитов
 спонтанная 376
 бластной трансформации лимфоцитов
 стимулированная 377
 гиперчувствительности 382
 лейкемоидная 76
 полимеразная цепная 522, 660
 торможения миграции лейкоцитов 375
 Ревматизм 402
 Ренин 597
 Ретикулоциты 62
 Ретинобластома 694
 Ретинол 259
 Рилизинг-гормоны 532
 Саузерн-блоттинг 660
 Серотонин 628
 Синдром
 адреногенитальный 550, 641
 антифосфолипидный 405
 Бартера 600
 Вискотта–Олдрича 687
 Вольфрама 591
 голых лимфоцитов 686
 Гудпасчера 425
 Дабина–Джонсона 218
 Дауна 662
 делации 4p 663
 Ди Джорджи 686

- Жильбера 682
 карциноидный 630
 Клайнфелтера 665
 Кона 599
 Корнелии де Ланге 636
 кошачьего крика 663
 кошачьих зрачков 663
 Криглера–Найяра 217, 682
 Ларона 538
 лёгочно-почечный 425
 Леша–Найсена 673
 Лиддла 600
 лимфопролиферативный, сцепленный
 с хромосомой X 686
 ломкой хромосомы X 666
 Менкеса 681
 микроделеции соседних генов 663
 неадекватной секреции вазопрес-
 сина 594
 Незелофа 687
 Нельсона 544
 Нунан 665
 Олбрайта 608
 Пархона 594
 Патау 663
 периодических отёков 600
 приобретённого иммунодефицита 451
 Райтера 502
 Ротора 219
 Стилла 402
 трисомии X 665
 Фелти 402
 Фитц-Хью–Куртиса 502
 Шерешевского–Тернера 664
 Эдвардса 663
 эктопической секреции АДГ 594
 эктопической секреции АКТГ 543
 Система
 гемостаза 302
 гипоталамо-гипофизарная 532
 гипоталамо-гипофизарно-
 надпочечниковая 541
 иммунная 350
 комплемента 380
 ренин-ангиотензин-альдостеро-
 новая 595
 симпатоадреналовая 615
 APUD 625
 Сифилис 445
 Склероз рассеянный 697
 Скорость
 клубочковой фильтрации 185
 оседания эритроцитов 60
 у пожилых 721
 Сок желудочный 137
 кислотность 138
 содержание пепсина 138
 Соматомедин C 253
 Соотношение лейкоэритробласти-
 ческое 72
 Сперматогенез, регуляция 588
 Специфичность исследования
 аналитическая 11
 диагностическая 15
 СПИД 451
 Спирали Куршмана 130
 Спирт
 изопропиловый 706
 метиловый 704
 этиловый 701
 Спондилоартропатии 126
 Супероксиддисмутаза 258
 Сфинголипидозы 671
 Талассемия 674
 Тела кетоновые в моче 101
 Телопептид C-терминальный 613
 Тельца
 Гейнца–Эрлиха 59
 Жолли 58
 Князькова–Деде 59
 Теофиллин 343
 Тест
 на толерантность к глюкозе 196
 с НСТ
 активированный 380
 спонтанный 379
 Тестостерон 577
 свободный 579
 Тетрада Эрлиха 130
 Тиреоглобулин 552, 559
 Тиреоидит
 гранулематозный 564
 подострый де Кервена 564
 Хашимото 411, 412, 565
 хронический лимфоцитарный 565
 Тиреотоксикоз 564
 Тироксин
 общий 556
 свободный 558
 Титр комплементарной активности 381
 Токсокароз 515
 Токсоплазмоз 510
 Точность исследования 11
 Транссудат 120
 Транстиретин 180, 253
 Трансферрин 252, 298
 Триглицериды 202
 Трийодтиронин
 общий 555
 свободный 557
 Трипсин иммунореактивный 642
 Трихинеллёз 516

- Трихомониаз 158, 164
Тромбоцитоз 41
Тромбоцитопения 41
Тромбоциты 41
Тропонин
 I 248
 T 246
Туберкулёз 491, 529
Туляремия 496
Углерода монооксид 706
Уробилиноген в моче 101
Фагоцитоз 377
Фактор
 антинуклеарный 396
 Кристмаса 323
 ревматоидный 402
 свёртывания I 330
 свёртывания IX 323
 свёртывания V 329
 свёртывания VII 329
 свёртывания VIII 323
 свёртывания XI 322
 свёртывания XII 321
 свёртывания XIII 331
 фибринастабилизирующий 331
 фон Виллебранда 316
 Хагемана 321
Фактор роста инсулиноподобный 539
 I 253
Фенилкетонурия 643, 669
Фенилкетоны 643
Фенобарбитал 343
Фенциклидин 712
Феохромоцитома 617
Фермент ангиотензинпревращающий 239, 690
Ферритин 299
Фибриназа 331
Фибриноген 330
Фиброз кистозный 642, 682
Фибронектин 253
Формула крови лейкоцитарная 46
Фосфатаза
 кислая 239
 щелочная 227
Фосфор
 в крови 279
 в моче 283
Фруктозамин 200
Хиломикроны 207
Хлор
 в крови 286
 в моче 287
Холангит склерозирующий первичный 417
Холестерин
 липопротеинов высокой плотности 204
 липопротеинов низкой плотности 205
 общий 203
Холинэстераза 232
Хроматины X и Y 650
Целиакия 426
Церулоплазмин 179
Цианокобаламин 261
Цикл менструальный, регуляция 586
Циклоспорин 345
Цилиндрурия 104
Цилиндры в моче 104
Цирроз печени
 билиарный первичный 418
Цирроз печени билиарный первичный 417
Число фагоцитарное 378
Чувствительность исследования
 аналитическая 12
 диагностическая 15
Шанкр твёрдый 445
Экссудат 120
Эластаза-1 панкреатическая 238
Эндометриоз 433
Энтеробиоз 154
Энтеропатия глютеиновая 426
Энтеропатия глютеиновая 425, 426
Энурез ночной первичный 593
Эозинопения 53
Эозинофилия 52
Эозинофилы 52
Эпителий в моче 103
Эритема инфекционная 481
Эритремия 92
Эритрокариоты 71
Эритропоэтин 633
Эритроцитоз 34
Эритроцитометрия 67
Эритроциты
 в крови 34
 в моче 103, 104
Эстрадиол 573
Эстриол 639
 свободный 583
Эстрогены 573
Эстрон 573
Этанол 701
Этиленгликоль 705
Эхинококкоз 513
Яйца гельминтов в кале 150
С-Пептид 623
D-димер 340
N-телопептид перекрёстно-связанный 614