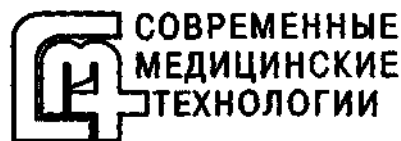

Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун

Клиническая оценка результатов лабораторных исследований



Рецензенты: профессор, доктор медицинских наук **Е.Б. Владимирская**, профессор, доктор медицинских наук **В.В. Макаровский**, профессор, доктор медицинских наук **Е.В. Никушкин**, профессор, доктор медицинских наук **Д.Б. Сапрыгин**, профессор, доктор медицинских наук **В.Ю. Шанин**, доктор медицинских наук **А.И. Бобков**, доктор медицинских наук **Ю.П. Резников**, кандидат медицинских наук **И.А. Волкова**, кандидат медицинских наук **Т.А. Лабинская**, кандидат медицинских наук **В.Е. Маликов**, кандидат медицинских наук **В.В. Симонов**

Назаренко Г.И., Кишкун А.А.

Н19 Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. - М.: Медицина, 2000. - 544 с. - ISBN 5-225-04579-0

Представлены результаты лабораторных исследований состава всех жидкостей организма в норме и при патологии.
Для врачей-лаборантов и врачей широкого профиля.

ББК 53.4

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	12
-----------------------	----

Глава 1. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кровь	14	Длительность кровотечения (по Дукке)...	39
Общеклиническое исследование крови	14	Плазмодии малярии в крови	39
Гемоглобин	14	Осмотическая резистентность эритроцитов	39
Гематокрит	15	Кислотная резистентность эритроцитов (проба Хема)	40
Количество эритроцитов	16	Серповидные эритроциты в крови	40
Средний объем эритроцита	18	Эритроцитометрия	40
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	19	Пунктат костного мозга	41
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	19	Миелограмма	41
Показатель распределения эритроцитов по объему	21	Костный мозг при некоторых заболеваниях	44
Цветовой показатель	21	Апластическая анемия	44
Количество тромбоцитов	22	Иммунный агранулоцитоз	44
Средний объем тромбоцита	23	Лейкемоидные реакции	45
Количество лейкоцитов	23	Лейкемоидные реакции лимфатического и моноцитарного типа	45
Лейкоцитарная формула крови	25	Острые лейкозы	46
Нейтрофилы	27	Диагностика острых лейкозов	46
Эозинофилы	30	Острые нелимфобластные лейкозы	48
Базофилы	31	ФАБ-классификация острых нелимфобластных лейкозов	49
Лимфоциты	31	Особенности отдельных форм острых нелимфобластных лейкозов	49
Моноциты	32	Острые лимфобластные лейкозы	50
Плазмоциты	33	Стадии острого лейкоза	51
Изменения морфологии эритроцитов	34	Хронические лейкозы	52
Изменения морфологии лейкоцитов	35	Хронический миелолейкоз	52
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	36	Сублейкемический миелоз	53
Ретикулоциты	37	Эритремия	54
Время свертывания крови (по Сухареву)	38	Хронический лимфолейкоз	54

Глава 2. ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитохимическая характеристика клеток крови и костного мозга в норме	57	Активность кислой альфа-нафтилацетатэстеразы	62
Активность миелопероксидазы	59	Активность нафтол-AS-ацетатэстеразы	63
Активность щелочной фосфатазы	60	Активность нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы	63
Активность кислой фосфатазы	61	Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	64
Активность альфа-нафтилацетатэстеразы	62	Гликоген в клетках	65
Активность альфа-нафтилацетатэстеразы с фторидом натрия	62	Липиды в клетках	66
		Сидероциты и сидеробласты	68

Глава 3. ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моча	69	Спинальномозговая жидкость при геморрагическом инсульте.	94
Общеклиническое исследование мочи	69	Спинальномозговая жидкость при ишемическом инсульте.	96
Физические свойства	69	Бактериоскопическое исследование спинномозговой жидкости.	96
Химическое исследование.	70	Желудочное содержимое	96
Микроскопическое исследование осадка	72	Общеклиническое исследование желудочного содержимого.	96
Белок в суточном количестве мочи	74	Показатели желудочного содержимого.	97
Глюкозурический профиль	75	Показатели стимулированной гистамином желудочной секреции.	98
Проба по Аддису—Каковскому.	75	Показатели желудочного содержимого при заболеваниях.	99
Проба по Нечипоренко.	76	Дуоденальное содержимое	99
Проба по Зимницкому.	76	Общеклиническое исследование дуоденального содержимого.	99
Белок Бенс-Джонса в моче.	77	Количество желчи и фазы желчевыделения.	100
Миоглобин в моче.	77	Физические и химические свойства желчи.	101
Бактериоскопическое исследование осадка мочи.	77	Микроскопическое исследование желчи.	102
Химический состав мочевых камней	77	Кал	102
Стаканные пробы	79	Общеклиническое исследование кала	102
Жидкости серозных полостей и кист	79	Копрограмма в норме.	102
Общеклиническое исследование жидкости из плевральной полости и перикарда	79	Копрограмма при патологии.	103
Бактериоскопическое исследование жидкости из плевральной полости и перикарда	81	Скрытая кровь в кале.	104
Общеклиническое исследование жидкости из брюшной полости.	81	Яйца глистов в кале.	105
Общеклиническое исследование жидкости из сустава.	81	Простейшие в кале.	106
Общеклиническое исследование жидкости из кисты.	83	Соскоб с перианальных складок на энтеробиоз	107
Пунктаты кистовидных образований	84	Отделяемое мочеполовых органов	107
Мокрота	84	Общеклиническое исследование отделяемого из влагалища.	107
Общеклиническое исследование мокроты.	84	Микрофлора влагалища	107
Общие свойства	84	Цитология влагалищного мазка	ПО
Микроскопическое исследование	84	Общеклиническое исследование отделяемого из цервикального канала	112
Бактериоскопическое исследование мокроты	87	Общеклиническое исследование отделяемого из уретры.	112
Исследование мокроты методом флотации.	87	Общеклиническое исследование секрета предстательной железы.	113
Общеклиническое исследование бронхоальвеолярного смыва.	89	Общеклиническое исследование семенной жидкости.	114
Слизь из носа	89	Макроскопическое исследование	114
Спинальномозговая жидкость	89	Микроскопическое исследование	115
Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости.	89	Кожа и ногтевые пластинки	116
Показатели спинномозговой жидкости в норме.	89	Общеклиническое исследование содержимого пузырей при дерматозах	116
Показатели спинномозговой жидкости при патологии.	90	Исследование чешуек кожи и ногтевых пластинок на патогенные грибы.	116
Спинальномозговая жидкость при менингитах	92	Исследование ресничек и содержимого розовых угрей на демодекоз.	117
Спинальномозговая жидкость при закрытой черепно-мозговой травме.	94		

Глава 4. БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Белки и белковые фракции	118	Электрофоретический анализ липопротеинов	1b/
^ Общий белок в сыворотке	118	Типирование дислипидемий.	153
Альбумин в сыворотке	119	Апо-А-1 -протеин в сыворотке.	154
v Белковые фракции сыворотки	119	Апо-В-протеин в сыворотке.	155
Альбумин в моче	121	Липопротеин(а) в сыворотке.	155
Специфические белки	122	Общие фосфолипиды в сыворотке.	156
Кислый альфа-1-гликопротеин в сыворотке	123	Неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты (НЕЖК) в сыворотке	156
Альфа-1-антитрипсин в сыворотке.	123	Показатели пигментного обмена	157
Белок сывороточного амилоида А	124	Образование желчных пигментов	157
Гаптоглобин в сыворотке	124	Общий билирубин в сыворотке	158
Церулоплазмин (медьсодержащая оксидаза) в сыворотке	125	Прямой билирубин в сыворотке	161
Альфа-2-макроглобулин в сыворотке	126	Непрямой билирубин в сыворотке	161
Витамин-А-связывающий белок в сыворотке	126	Желчные кислоты в сыворотке.	161
Цистатин С в сыворотке	127	Ферменты и изоферменты	162
Витамин В12 в сыворотке	128	Аспартатаминотрансфераза (АСТ) в сыворотке	163
Показатели азотистого обмена	129	Аланинаминотрансфераза (АЛТ) в сыворотке	163
Мочевина (азот мочевины) в сыворотке	129	Общая лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в сыворотке	165
Мочевина (азот мочевины) в моче	130	Щелочная фосфатаза в сыворотке	166
Креатинин в сыворотке	130	Интестинальная (кишечная) фосфатаза в сыворотке	167
Креатинин в моче	131	5-Нуклеотидаза в сыворотке	167
Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга—Тареева).	132	Лейцинаминопептидаза (ЛАП) в сыворотке	167
Мочевая кислота в сыворотке	133	Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) в сыворотке	168
Мочевая кислота в моче	134	Сорбитолдегидрогеназа (СДГ) в сыворотке	168
Аммиак в сыворотке	135	Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) в сыворотке	169
Гомоцистеин в сыворотке	136	Холинэстераза (ХЭ) в сыворотке	169
Молекулы средней массы в крови	136	Альфа-амилаза в сыворотке и моче	170
Молекулы средней массы в моче	138	Альфа-амилаза в содержимом брюшной полости	172
Глюкоза и метаболиты углеводного обмена	138	Панкреатическая альфа-амилаза в сыворотке и моче	172
Глюкоза в крови	138	Липаза в сыворотке	173
Глюкоза в спинномозговой жидкости	139	Трипсин в сыворотке	174
Гликемический профиль	140	Химотрипсин в кале	175
Глюкозотолерантный тест	140	Панкреатическая эластаза-1 в сыворотке	176
Гликозилированный гемоглобин в крови	143	Панкреатическая эластаза-1 в кале	177
Фруктозамин в сыворотке	143	Кислая фосфатаза в сыворотке	177
Молочная кислота (лактат) в крови	144	Простатическая фракция кислой фосфатазы в сыворотке	178
Пировиноградная кислота (пируват) в сыворотке	144	Непростатическая фракция кислой фосфатазы в сыворотке	178
D-3-Гидроксипируват в сыворотке	145	Общая антиоксидантная активность плазмы крови	178
2,3-Дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) в сыворотке	146	Глутатионпероксидаза (ГП) в крови	179
Липиды, липопротеины и аполипипротейны	146	Супероксиддисмутаза (СОД) в эритроцитах	180
Общие липиды в сыворотке ГТТ	146	Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в сыворотке	180
Триглицериды (ТГ) в сыворотке	147	Маркеры повреждения миокарда	181
Общий холестерин (ХС) в сыворотке	148		
Альфа-холестерин (ЛПВП-ХС) в сыворотке	149		
Бета-холестерин (ЛПНП-ХС) в сыворотке	150		
Пребета-холестерин (ЛПОНП-ХС) в сыворотке	152		

Общая креатинкиназа (КК) в сыворотке	181
МВ-фракция креатинкиназы (КК) в сыворотке	182
МВ-фракция креатинкиназы (КК-МВ mass) в плазме	184
Миоглобин в сыворотке	185
Тропонин Т в сыворотке	185
Тропонин I в сыворотке	189
Изофермент ЛДГ-1 в сыворотке	190
Маркеры повреждения мозговой ткани	191
Белок S-100 в сыворотке	191
Водно-электролитный обмен	191
Калий в сыворотке	191
Натрий в сыворотке	194
Калий в эритроцитах	197
Натрий в эритроцитах	198
Калий в спинномозговой жидкости	198
Натрий в спинномозговой жидкости	199
Калий в моче	199
Натрий в моче	200
Общий и ионизированный кальций в сыворотке	200
Общий кальций в моче	202
Неорганический фосфор в сыворотке	203
Неорганический фосфор в моче	204
Магний в сыворотке	205
Хлор в сыворотке	207
Хлор в спинномозговой жидкости	208

Хлор в моче	208
Осмометрия	210
Онкометрия	218
Кислотно-основное состояние (КОС)	219
Показатели КОС	219
Формы нарушений КОС	220
Дыхательный ацидоз	220
Дыхательный алкалоз	221
Метаболический ацидоз	221
Метаболический алкалоз	223
Смешанные нарушения КОС	223
Диагностика дыхательной недостаточности	224
Показатели метаболизма железа	227
Железо в сыворотке	227
Общая железосвязывающая способность сыворотки	230
Трансферрин в сыворотке	231
Ферритин в сыворотке	232
Микроэлементы	234
Медь в сыворотке	234
Цинк в сыворотке	235
Кобальт в сыворотке	237
Марганец в крови	237
Хром в крови	239
Молибден в сыворотке	239
Ванадий в крови	240
Селен в крови	240
Кремний в сыворотке	241
Никель в сыворотке	242

Глава 5. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз	249
Сосудистый компонент гемостаза	249
Тромбоцитарный компонент гемостаза	249
Агрегация тромбоцитов с АДФ в плазме	250
Агрегация тромбоцитов с коллагеном в плазме	251
Агрегация тромбоцитов с адреналином в плазме	252
Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой в плазме	252
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином в плазме	252
Плазменный (коагуляционный) гемостаз	253
Оценка первой фазы плазменного гемостаза — образования протромбиназы	253
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	253
Фактор XII (Хагемана)	254
Фактор XI (антигемофильный фактор С)	255
Фактор IX (Кристмас-фактор)	255
Фактор VIII (антигемофильный глобулин А)	256

Оценка второй фазы плазменного гемостаза — образования тромбина	257
Протромбиновое время	257
Фактор VII (проконвертин)	259
Фактор V (проакцелерин)	259
Фактор II (протромбин)	261
Оценка третьей фазы плазменного гемостаза — образования фибрина	261
Фибриноген	261
Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор)	262
Тромбиновое время	263
Физиологические антикоагулянты	263
Антитромбин III (АТ III)	263
Гепарин в плазме	264
Активированное время свертывания крови (АВС)	265
Протеин С в плазме	267
Протеин S в плазме	268
Плазминовая (фибринолитическая) система	269
Плазминоген	269
Альфа-2-антиплазмин (альфа-2-АП)	270
Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ)	270
D-димер	271
Свободный (плазменный) гемоглобин	271

Глава 6. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

Гентамицин в сыворотке	273	Теofilлин в сыворотке	277
Амикацин в сыворотке	274	Хинидин в сыворотке	278
Ванкомицин в сыворотке	275	Новокаиnamид в сыворотке	278
Дигоксин в сыворотке	275	Лидокаин в сыворотке	279
Дигитоксин в сыворотке	276	Литий в сыворотке	279
Фенобарбитал в сыворотке	276		

Глава 7. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка иммунного статуса организма	281	Титр комплементной активности	
Гуморальный иммунитет	283	в сыворотке	307
IgA в сыворотке	283	С3 компонент комплемента в сыво-	
IgM в сыворотке	284	ротке	307
IgG в сыворотке	285	С4 компонент комплемента в сыво-	
Общий IgE в сыворотке	287	ротке	308
Циркулирующие иммунные комплексы		Цитокины	308
(ЦИК) в сыворотке	289	Фактор некроза опухолей	
Иммуноэлектрофорез белков сыворот-		(TNF-альфа) в сыворотке	309
ки крови	289	Интерлейкин-2 (IL-2) в сыворотке	310
Иммуноэлектрофорез белков мочи	292	Интерлейкин-6 (IL-6) в сыворотке	310
Криоглобулины в сыворотке	292	Интерлейкин-8 (IL-8) в сыворотке	311
Клеточный иммунитет	293	Колонистимулирующий фактор	
Общее количество В-лимфоцитов		(КСФ) в сыворотке	311
(CD20) в крови	293	Фибронектин в плазме	311
Активированные В-лимфоциты (CD23)		Оценка результатов комплексного	
в крови	294	исследования иммунного статуса	312
В-лимфоциты, несущие IgA в крови	294	Фенотипирование гемобластозов	320
В-лимфоциты, несущие IgM в крови	295	Анализ клеточного цикла клеток кост-	
В-лимфоциты, несущие IgG в крови	296	ного мозга по содержанию ДНК	324
Общее количество Т-лимфоцитов		Диагностика ревматических заболева-	
(CD3) в крови	298	ний	325
Т-лимфоциты-хелперы (CD4) в крови	298	Исследование крови на клетки крас-	
Т-лимфоциты-супрессоры (CD8)		ной волчанки (LE-клетки)	325
в крови	299	Титр антител к нуклеарным антигенам	
Натуральные киллеры (CD 16) в крови	300	(антинуклеарный фактор) в сыворотке	326
Т-лимфоциты с рецепторами к интер-		Антитела к двухспиральной ДНК	
лейкину-2 (CD25) в крови	300	(anti-dsDNA) в сыворотке	327
NK-киллеры (CD56) в крови	300	Антитела к односпиральной ДНК	
Реакция торможения миграции лейко-		(anti-ssDNA) в сыворотке	327
цитов (РТМЛ) в крови	301	Антитела к экстрагированным ядерным	
Спонтанная реакция бластной транс-		антигенам (ЕНА-тест) в сыворотке	328
формации лимфоцитов	301	Ревматоидный фактор (РФ) в сыво-	
Стимулированная реакция бластной		ротке	329
трансформации лимфоцитов (РБТЛ)		Антистрептолизин-О (АСЛО) в сыво-	
с митогенами (ФГА, Кона)	302	ротке	330
Агломерация лейкоцитов крови	302	С-реактивный белок (СРБ) в сыво-	
ротке	330		
Неспецифическая резистентность		Диагностика антифосфолипидного	
организма	303	синдрома	331
Фагоцитоз	303	Антикардиолипиновые антитела в сы-	
Фагоцитарная активность нейтро-		воротке	332
филов	303	Волчаночный антикоагулянт в плазме	333
Спонтанный тест с НСТ в крови	304	Диагностика аутоиммунных заболеваний	333
Активированный тест с НСТ в крови	305	Диагностика аутоиммунных заболева-	
Лизосомально-катионный тест (ЛКТ)		ний щитовидной железы	335
в крови	305	Тиреоидмикросомальные аутоанти-	
Окислительный метаболизм грануло-		тела в сыворотке	335
цитов крови (ОМГ-тест)	305	Аутоантитела к тиреоглобулину в сы-	
Лизоцим в крови	306	воротке	336
Система комплемента	306		

Аутоантитела к тиреоидпероксидазе в сыворотке.	336	Раковый антиген СА-125 в сыворотке	341
Аутоантитела к ТТГ-рецепторам в сыворотке.	337	Карбогидратный антиген СА-72-4 в сыворотке.	342
Диагностика аутоиммунных поврежденной поджелудочной железы.	337	Раковый антиген СА-15-3 в сыворотке	342
Аутоантитела к антигенам островковых клеток в сыворотке.	337	Бета-хорионический гонадотропин (бета-ХГ) в сыворотке.	342
Антитела IgG к инсулину в сыворотке	338	Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке.	343
Диагностика аутоиммунных поврежденной надпочечников.	338	Простатический специфический антиген (ПСА) в сыворотке.	343
Антитела к надпочечникам в сыворотке.	338	Свободный простатический специфический антиген (сПСА) в сыворотке	344
Исследование онкомаркеров.	338	Нейронспецифическая енолаза (NSE) в сыворотке.	345
Альфа-фетопроtein (АФП) в сыворотке.	339	Фрагмент цитокератина-19 (CYFRA-21-1) в сыворотке.	345
Раково-эмбриональный антиген (РЭА) в сыворотке.	340	Опухолевый антиген мочевого пузыря (ВТА) в моче.	346
Карбогидратный антиген СА-19-9 в сыворотке.	340	Бета-2-микроглобулин в сыворотке и моче.	346
Муциноподобный ассоциированный антиген (МСА) в сыворотке.	341	Алгоритм исследования на онкомаркеры (ОМ)	346

Глава 8. СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика сифилиса	349	Вирусный гепатит С.	361
Реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном на сифилис.	351	Антитела к вирусу гепатита С в сыворотке.	361
Реакция Вассермана с кардиолипидным и трепонемным антигенами.	352	Имуноблотинг на антитела к белкам вируса гепатита С в сыворотке.	361
Имуноферментный метод диагностики сифилиса.	354	Вирусный гепатит D.	362
Серологическая диагностика вирусных инфекций	354	Антитела IgM к дельта-вирусу гепатита в сыворотке.	362
ВИЧ-инфекция.	354	Антитела IgG к дельта-вирусу гепатита в сыворотке.	362
СПИД-индикаторные болезни.	355	Вирусный гепатит E.	362
Антитела к ВИЧ в сыворотке.	356	Цитомегаловирусная инфекция.	365
Имуноблотинг на антитела к вирусным белкам ВИЧ в сыворотке.	356	Антитела IgM и IgG к цитомегаловирусу в сыворотке.	365
Вирусные гепатиты	356	Герпетическая инфекция.	365
Вирусный гепатит А.	357	Антитела к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 в сыворотке.	366
Антитела IgM к вирусу гепатита А в сыворотке.	357	Корь	366
Вирусный гепатит В.	357	Антитела IgM и IgG к вирусу кори в сыворотке.	366
Поверхностный антиген (HBsAg) гепатита В в сыворотке.	357	Вирусный паротит.	366
Антитела к HBsAg (анти-HBsAg) гепатита В в сыворотке.	359	Антитела IgM к вирусу паротита в сыворотке.	366
Общие антитела к ядерному антигену гепатита В (анти-HBcAg) в сыворотке	359	Ветряная оспа.	367
Антитела IgM к ядерному антигену гепатита В (анти-HBcAg IgM) в сыворотке.	359	Антитела IgM к вирусу ветряной оспы в сыворотке.	367
Антитела IgG к ядерному антигену гепатита В (анти-HBcAg IgG) в сыворотке.	360	Т-клеточный лейкоз.	367
НВеAg-антиген гепатита В в сыворотке.	360	Антитела к вирусу Т-клеточного лейкоза (HTLV).	367
Антитела к НВеAg гепатита В (анти-НВеAg) в сыворотке.	360	Краснуха.	368
		Антитела IgM и IgG к вирусу краснухи в крови.	368
		Грипп.	368
		Антитела к вирусу гриппа А и В в сыворотке.	368

Парагрипп	368	Хламидийная инфекция	378
Антитела к вирусу парагриппа 1, 2, 3, 4 в сыворотке	369	Заболевания, вызываемые <i>Chlamidia</i> <i>trachomatis</i>	379
Аденовирусная инфекция	369	Антитела IgA, IgM, IgG к <i>Chlamidia</i> <i>trachomatis</i> в сыворотке	380
Антитела к аденовирусам в сыворотке	369	Экспресс-диагностика урогениталь- ного хламидиоза	381
Респираторно-синцитиальная инфекция	369	Определение <i>Chlamidia trachomatis</i> в материале методом прямой иммуно- флюоресценции	381
Антитела к респираторно-синцити- альному вирусу в сыворотке	369	Количественное определение антиге- на <i>Chlamidia trachomatis</i> в материале иммуноферментным методом	381
Инфекционный мононуклеоз	370	Микоплазменная инфекция	381
Антитела к вирусу Эпштейна—Барр в сыворотке	370	Диагностика респираторного мико- плазмоза	382
Серологическая диагностика бактериаль- ных инфекций	370	Выявление антигенов <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i> в материале методом прямой иммунофлюоресценции	382
Инфекции, вызываемые стрептокок- ками А, В, С, D, F, G	370	Антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> в сыворотке	382
Антитела к стрептококкам А, В, С, D, F, G в сыворотке	371	Диагностика микоплазменной инфек- ции органов мочеполовой системы.	382
Инфекции, вызываемые стафилокок- ками	371	Выявление антигенов <i>Mycoplasma</i> <i>hominis</i> в материале методом прямой иммунофлюоресценции	383
Антитела к стафилококкам в сыво- ротке	371	Выявление антигенов <i>Ureaplasma</i> <i>urealyticum</i> в материале методом прямой иммунофлюоресценции	383
Инфекции, вызываемые пневмокок- ками	371	Гонорея	383
Антитела к пневмококку в сыворотке	372	Экспресс-диагностика гонореи в от- деляемом материале из уретры	384
Инфекции, вызываемые гемофильной палочкой	372	Серологическая диагностика инфекций, вызываемых простейшими	384
Антитела к гемофильной палочке в сыворотке	372	Амебиаз	384
Менингококковая инфекция	372	Антитела к <i>Entamoeba histolytica</i> в сыворотке	384
Антитела к менингококку в сыворотке	372	Токсоплазмоз	384
Антигены <i>Neisseria meningitis</i> в спин- номозговой жидкости	372	Антитела IgM и IgG к токсоплазме в сыворотке	385
Бруцеллез	373	Криптоспоридиоз	385
Антитела к возбудителю бруцеллеза в сыворотке	373	Определение антигенов <i>Cryptosporidae</i> методом прямой иммунофлюоресцен- ции	385
Сальмонеллезная инфекция	373	Серологическая диагностика паразитар- ных инфекций	385
Антитела к сальмонеллам в сыворотке	373	Эхинококкоз	385
Туберкулез	374	Антитела к эхинококку в сыворотке.	386
Антитела к возбудителю туберкулеза в сыворотке	375	Токсокароз	386
Дифтерия	375	Антитела к <i>Toxosara canis</i> в сыворо- тке	386
Антитела к дифтерийному токсину в сыворотке	375	Пневмоцистоз	386
Коклюш	375	Определение антигенов <i>Pneumocystis</i> <i>carinii</i> методом прямой иммунофлюо- ресценции в мокроте	387
Антитела к <i>Bordetella pertussis</i> в сыво- ротке	376	Серологическая диагностика грибковых инфекций	387
Легионеллез	376	Аспергиллез	387
Антитела к легионеллам в сыворотке	376	Антитела к возбудителю аспергиллеза в сыворотке	387
Иерсиниоз	376		
Антитела к возбудителю иерсиниоза в крови	376		
Псевдотуберкулез	377		
Антитела к возбудителю псевдотубер- кулеза в сыворотке	377		
Хеликобактериоз	377		
Антитела к <i>Helicobacter pylori</i> в сы- воротке	378		
Иммуноблотинг для определения антител к белкам <i>Helicobacter pylori</i> в сыворотке	378		

Кандидоз	387
Антитела к <i>Candida albicans</i> в сыворотке	387
Антиген <i>Candida albicans</i> в сыворотке	388
Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в диагностике инфекционных заболеваний	388
Обнаружение вируса гепатита С	389
Обнаружение вируса гепатита В	389
Обнаружение вируса иммунодефицита человека	390

Обнаружение цитомегаловируса	390
Обнаружение вируса папилломы человека	391
Обнаружение микобактерий туберкулеза	391
Обнаружение <i>Helicobacter pylori</i>	392
Обнаружение гонококков	392
Обнаружение микоплазм	393
Обнаружение <i>Chlamidia trachomatis</i>	393

Глава 9. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы	394
Гормоны гипоталамуса	394
Гормоны гипофиза	395
Регуляция секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза	395
Нарушение секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза	397
Лабораторная диагностика	397
Соматотропная функция гипофиза	398
Соматотропный гормон (СТГ) в сыворотке	399
Соматомедин С (СМ) в сыворотке	402
Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	404
Адренокортикотропный гормон (АКТГ) в сыворотке	405
Кортизол в сыворотке	406
Свободный кортизол в моче	407
17-Оксикортикостероиды (17-ОКС) в моче	408
Кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ) в сыворотке	408
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) в сыворотке	409
17-альфа-гидроксипрогестерон (17-ОНР) в сыворотке (тест на адреногенитальный синдром)	410
17-Кетостероиды (17-КС) в моче	411
Функциональное состояние щитовидной железы	412
Биосинтез и метаболизм гормонов щитовидной железы	412
Центральные и периферические механизмы регуляции функции щитовидной железы	413
Метаболический эффект гормонов щитовидной железы	413
Тиреотропный гормон (ТТГ) в сыворотке	413
Общий трийодтиронин (Т3) в сыворотке	414
Общий тироксин (Т4) в сыворотке	415
Свободный трийодтиронин (сТ3) в сыворотке	415
Свободный тироксин (сТ4) в сыворотке	416
Тиреоглобулин (ТГ) в сыворотке	417
Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) в сыворотке	417

Кальцитонин (КТ) в сыворотке	418
Рецепторы тиреоидных гормонов на лимфоцитах	418
Оценка гормонального статуса щитовидной железы	419
Эутиреоидный (нетоксический) зоб	419
Гипотиреоз	421
Гипертиреоз (тиреотоксикоз)	421
Тиреотропинсекретирующие опухоли гипофиза	421
Тиреоидиты	422
Рак щитовидной железы	422
Функциональное состояние репродуктивной системы	423
Гонадотропин-рилизинг гормон	423
Гонадотропины	423
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в сыворотке	424
Лютеинизирующий гормон (ЛГ) в сыворотке	424
Пролактин в сыворотке	426
Ингибин в сыворотке	427
Активин в сыворотке	429
Фоллистатин в сыворотке	429
Половые стероиды	429
Эстрогены	430
Гестагены	431
Андрогены	433
Стероидсвязывающий глобулин (ССГ) в сыворотке	433
Гормоны плаценты	434
р-Хорионический гонадотропин (бета-ХГ) в сыворотке и моче	434
Несвязанный (свободный) эстриол (Е3) в сыворотке	434
Гормональная регуляция менструального цикла	435
Гормональная регуляция сперматогенеза	436
Диагностика нарушений менструального цикла	436
Первичная аменорея	436
Вторичная аменорея	439
Климактерический синдром	444
Гормональная диагностика мужского бесплодия	445
Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена натрия и воды	448

Антидиуретический гормон в плазме . . .	449	Панкреатический пептид (ПП) в сыворотке	471
Функциональное состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	450	Рецепторы к инсулину	471
Ренин в плазме	451	Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта	471
Ангиотензин I и II в плазме	452	Гастрин в плазме	473
Альдостерон в плазме	452	Секретин в плазме	473
Атриальный натрийуретический пептид в плазме	454	Вазоактивный интестинальный полипептид в плазме	474
Эндотелин в плазме	455	Серотонин в сыворотке	474
Функциональное состояние эпифиза	455	Гистамин в крови	475
Мелатонин в сыворотке	455	Синдром множественных эндокринных неоплазий	476
Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена кальция	456	Функциональное состояние гормональных систем регуляции эритропоэза	477
Гормоны, регулирующие гомеостаз кальция	456	Эритропоэтин в сыворотке	477
Паратгормон (ПТГ) в сыворотке	456	Гормональные исследования в диагностике врожденных и наследственных заболеваний	478
Кальцитриол [1,25(ОН)2D3] в сыворотке	458	Пренатальная диагностика врожденных заболеваний	478
Маркеры метаболизма и резорбции костной ткани	459	Альфа-фетопротеин (АФП) и свободный хорионический гонадотропин (ХГ) в сыворотке (тест на врожденные пороки развития ЦНС)	478
Остеокальцин в сыворотке	459	Постнатальная диагностика врожденных заболеваний	479
Общий гидроксипролин в моче	460	Неонатальный тиреотропный гормон — hTSH (тест на врожденный гипотиреоз)	479
Пиридинолин (Пид) и дезоксипиридинолин (Дпид) в моче	461	Неонатальный 17-альфа-гидроксипрогестерон — 17-ОНР (тест на врожденный аденогенитальный синдром)	479
Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы	462	Неонатальный иммунореактивный трипсин — IRT (тест на врожденный муковисцидоз)	480
Адреналин и норадреналин в крови	463	Исследование крови на фенилкетонемию	480
Адреналин и норадреналин в моче	464	Исследование крови на галактоземию	481
Общие метанефрины в моче	465		
Общие норметанефрины в моче	465		
Ванилилминдальная кислота в моче	465		
Инкреторная функция поджелудочной железы	466		
Инсулин в сыворотке	466		
Проинсулин в сыворотке	469		
C-пептид в сыворотке	469		
Глюкагон в плазме	470		
Соматостатин в плазме	470		

Глава 10. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Определение понятий и единиц измерения	482	Исследование процесса агрегации форменных элементов крови	521
Основы теории неньютоновских жидкостей	488	Исследование суспензионной стабильности крови	523
Кровь как неньютоновская жидкость и факторы, определяющие ее реологические свойства	495	Общие закономерности расстройств микрогемодинамики	525
Система микрогемодинамики (структура и функции)	505	Феномен внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови	526
Методы исследования реологических и суспензионных свойств крови	510	Синдром повышенной вязкости крови	529
Реометрия крови	510	Нарушения проницаемости и транспиллярного обмена	530
		Методы изучения проницаемости сосудов	532

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ПРЕДИСЛОВИЕ

Характерной чертой современного этапа развития клинической медицины является постоянное возрастание роли лабораторной диагностики. Степень развития лабораторной службы, по мнению компетентных специалистов, в том числе экспертов ВОЗ, наряду с развитием служб лучевой диагностики является первостепенным рейтинговым критерием. Лучшие клиники мира имеют хорошо развитые службы лабораторной диагностики. Так, по данным ВОЗ, удельный вес лабораторных исследований составляет не менее 60 % общего числа исследований, проводимых во всех лечебных учреждениях мира, и их количество, необходимое для адекватного обследования пациентов, каждые 5 лет увеличивается в 2 раза. Между тем очевидно, что результаты лабораторных исследований приобретают действительную ценность только при их целенаправленном назначении и корректной оценке результатов наряду с клиническими данными.

Несмотря на значимость и актуальность данной проблемы, она крайне недостаточно освещена в отечественной литературе. Авторы столкнулись с этой проблемой в процессе организации Центра лабораторной диагностики. Важно, что почти все описанные в справочнике методики были отработаны, но на первых этапах работы не были в полной мере востребованы клиницистами. Разрыв между возможностями лабораторной службы и готовностью клиницистов воспринять их оказался очень большим. В связи с этим первый вариант справочника был составлен для внутреннего использования врачами конкретной больницы. В течение 5 лет его объем и структура трансформировались, с одной стороны, под влиянием пользователей, с другой — в связи с появлением новых методик. Таким образом, в известном смысле данный труд является плодом творческой работы нескольких сотен наших коллег.

Используя мысль непопулярного сегодня К.Маркса о том, что «... человечество ставит себе всегда только такие задачи, которые оно может разрешить, так как при ближайшем рассмотрении всегда оказывается, что сама задача возникает лишь тогда, когда материальные условия ее решения уже имеются налицо или, по крайней мере, находятся в процессе становления», подчеркнем — лабораторная служба одна из самых «затратных». Это подчеркивает важное значение компетентного использования результатов лабораторных исследований: их количество должно быть максимально оптимизировано в точном соответствии с технологиями лечебно-диагностического процесса применительно к конкретной патологии. В этом аспекте мы считали одной из задач своей работы сократить расходы на проведение лабораторной диагностики путем повышения компетентности врачей в данной области. Опыт показал, что это не единственный путь решения данной задачи, но он, очевидно, продуктивен.

В связи с развитием клинической лабораторной диагностики практикующий врач получает большое количество лабораторной информации, которая требует понимания, обобщения и клинической трактовки. В данном справочнике мы попытались изложить клиническую оценку результатов лабораторных исследований, применяемых в различных областях клинической медицины. Справочник не пре-

тендует на полный перечень и исчерпывающую оценку диагностического значения всех лабораторных тестов, применяемых в современной клинике. Свою задачу мы видели в системном изложении лабораторных исследований, используемых для диагностики различной патологии.

Таким образом, необходимость в создании справочника была обусловлена насущными потребностями практической медицины. Именно поэтому авторы адресуют его широкому кругу врачей всех специальностей. Они с благодарностью примут все замечания и пожелания коллег и учтут их при переиздании справочника.

Авторы выражают признательность коллективу врачей Медицинского центра Банка России, без помощи и поддержки которых его создание было бы невозможным.

Особую благодарность выражаем А.С.Ивлеву, М.И.Ченцовой, Ю.Н.Сурнину, Б.А.Никулину, С.М.Коленкину.

Авторы

Глава I

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КРОВЬ

Общеклиническое исследование крови

Общеклиническое исследование крови, являясь одним из важнейших диагностических методов, тонко отражает реакцию кроветворных органов на воздействие на организм различных физиологических и патологических факторов. Во многих случаях оно играет большую роль в постановке диагноза, а при заболеваниях системы кроветворения ему отводится ведущая роль.

В понятие «общеклиническое исследование крови» входят определение концентрации гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, цветового показателя, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарной формулы. В необходимых случаях дополнительно определяют время свертывания крови, длительность кровотечения, количество ретикулоцитов и тромбоцитов. В настоящее время большинство показателей выполняют на автоматических гематологических анализаторах, которые в состоянии одновременно определять от 5 до 24 параметров. Из них основными являются концентрация гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в эритроците, полуширина распределения эритроцитов по размерам, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, количество лейкоцитов.

Гемоглобин

Гемоглобин (НЬ) — основной компонент эритроцитов, представляет собой сложный белок, состоящий из гема и белка глобина. Главная функция гемоглобина состоит в переносе кислорода от легких к тканям, а также в выведении углекислого газа из организма и регуляции кислотно-основного состояния (КОС). Концентрация гемоглобина в крови в норме представлена в табл. 1.1.

Определение концентрации гемоглобина в крови играет важнейшую роль в диагностике анемий. Заключение о наличии анемии основывается на данных результатов определения концентрации гемоглобина и величины гематокрита в крови: для мужчин — это снижение количества гемоглобина ниже 140 г/л и показателя гематокрита ниже 42 %; для женщин — ниже 120 г/л и ниже 37 % соответственно. При анемиях содержание гемоглобина варьирует в широких пределах и зависит от ее формы и степени выраженности. При железодефицитной анемии у большинства больных снижение гемоглобина относительно умеренное (до 85—114 г/л), реже наблюдается более выраженное (до 60—84 г/л). Значительное снижение концентрации гемоглобина в крови (до 50—85 г/л) характерно для острой кровопотери, гипопластической анемии, гемолитической анемии после гемолитического криза, В₁₂-дефицитной анемии. Падение его концентрации до 40—30 г/л является показателем выраженной анемии и требует неотложных мероприятий. Минимальное содержание гемоглобина в крови, при котором еще продолжается жизнь человека, составляет 10 г/л.

Концентрация гемоглобина в крови может повышаться (180—220 г/л и выше) при миелопролиферативных заболеваниях (эритремия) и симптоматических эритроцитозах, сопровождающих различные состояния. Изменения концентрации НЬ при различных заболеваниях представлены в табл. 1.2. Исследование концентрации гемоглобина в динамике дает важную информацию о клиническом течении заболевания и эффективности лечения. Ложное

Т а б л и ц а 1.1. Концентрация Hb в крови в норме [Тиг Н., 1997]

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 »	125—205	125—205
1 мес	100—180	100—180
2 »	90—140	90—140
3—6 мес	95—135	95—135
0,5—2 года	106—148	114—144
3—6 лет	102—142	104—140
7—12 »	112—146	110—146
13—16 »	112—152	118—164
17—19 »	112—148	120—168
20—29 »	110—152	130—172
30—39 »	112—150	126—172
40—49 »	112—152	128—172
50—59 »	112—152	124—172
60—65 »	114—154	122—168
> 65 »	110—156	122—168

повышение концентрации гемоглобина в крови наблюдается при гипертриглицеридемии, лейкоцитозе выше $25,0 \cdot 10^9/\text{л}$, прогрессирующих заболеваниях печени, наличии гемоглобинов С или S, миеломной болезни или болезни Вальденстрема (присутствие легко преципитирующих глобулинов).

В крови человека имеется несколько типов гемоглобина: HbA1 (96—98 %), HbA2 (2—3 %), HbF (1—2 %), которые различаются по аминокислотному составу, физическим свойствам и сродству к кислороду. У новорожденных преобладает HbF — 60—80 %, к 4—5 мес жизни количество HbF снижается до 10 %. Первые следы HbA появляются у 12-недельного эмбриона, у взрослого человека HbA составляет основную массу гемоглобина. Повышение фракции HbA2 до 4,2—8,9 % характерно для β -талассемии. При исследовании гемоглобина можно обнаружить его патологические формы, обусловленные нарушением синтеза цепей глобина (гемоглобинопатии). Наиболее частой причиной наследственной патологии является гемоглобинопатия S — серповидно-клеточная анемия.

Т а б л и ц а 1.2. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением концентрации гемоглобина

Повышенная концентрация Hb	Сниженная концентрация Hb
Первичные и вторичные эритроцитозы	Все виды анемий, связанных: — с кровопотерей — с нарушением кровообразования — с повышенным кроверазрушением Гипергидратация
Эритремия	
Обезвоживание	
Чрезмерная физическая нагрузка или возбуждение	
Длительное пребывание на больших высотах	
Курение (образование функционально неактивного HbCO)	

Гематокрит

Гематокрит (Ht) — объемная фракция эритроцитов в цельной крови (соотношение объемов эритроцитов и плазмы), которая зависит от количества и объема эритроцитов. В современных гематологических счетчиках Ht является расчетным (вторичным) параметром, выводимым из количества эритроцитов и их объема. Ht в норме представлен в табл. 1.3.

Т а б л и ц а 1.3. Ht в норме [Тиц Н., 1997]

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

Величина Ht широко используется для оценки степени выраженности анемии, при которой он может снижаться до 25—15 %, а также служит ориентиром для суждения о гемоконцентрационных сдвигах и гемодилуции. Повышение Ht до 55—65 % характерно для эритремии, при симптоматических эритроцитозах он повышается менее значительно — до 50—55 %. Изменения величины Ht при различных заболеваниях представлены в табл. 1.4.

Т а б л и ц а 1.4. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением гематокрита

Гематокрит повышен	Гематокрит снижен
<p>Эритроцитозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> — первичные (эритремия); — вызванные гипоксией различного происхождения; — новообразования почек, сопровождающиеся усиленным образованием эритропоэтина; — поликистоз и гидронефроз почек <p>Уменьшение объема циркулирующей плазмы (ожоговая болезнь, перитонит и др.)</p> <p>Дегидратация</p>	<p>Анемии</p> <p>Увеличение объема циркулирующей крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> — беременность (особенно вторая половина); — гиперпротеинемии <p>Гипергидратация</p>

Количество эритроцитов

Количество эритроцитов в крови (RBC) — один из наиболее важных показателей системы крови.

Эритроцит — наиболее многочисленный безъядерный форменный элемент крови, содержащий гемоглобин. Он образуется из ретикулоцита по выходе его из костного мозга, окончательное превращение ретикулоцита в зрелый эритроцит совершается в течение нескольких часов. Эритроцит имеет форму двояковогнутого диска, что обеспечивает максимальное соотношение площадь поверхности : объем. Диаметр зрелого эритроцита 7—8 мкм (отклонения в пределах 5,89—9,13 мкм — физиологический анизоцитоз). Содержание эритроцитов в крови в норме представлено в табл. 1.5.

Т а б л и ц а 1.5. Содержание эритроцитов в крови в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Женщины, $\cdot 10^{12}/л$	Мужчины, $\cdot 10^{12}/л$
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 »	3,6—6,2	3,6—6,2
1 мес	3,0—5,4	3,0—5,4
2 »	2,7—4,9	2,7—4,9
3—6 »	3,1—4,5	3,1—4,5
0,5—2 года	3,7—5,2	3,4—5,0
3—12 лет	3,5—5,0	3,9—5,0
13—16 »	3,5—5,0	4,1—5,5
17—19 »	3,5—5,0	3,9—5,6
20—29 »	3,5—5,0	4,2—5,6
30—39 »	3,5—5,0	4,2—5,6
40—49 »	3,6—5,1	4,0—5,6
50—59 »	3,6—5,1	3,9—5,6
60—65 »	3,5—5,2	3,9—5,3
>65 »	3,4—5,2	3,1—5,7

Снижение количества эритроцитов в крови является одним из критериев анемии. Степень эритроцитопении широко варьирует при различных формах анемии. При железодефицитной анемии на почве хронических кровопотерь количество эритроцитов может быть в норме или нерезко снижено — $(3,0—3,6) \cdot 10^{12}/л$. При острой кровопотере, B_{12} -дефицитной, гипопластической и гемолитических анемиях после гемолитического криза содержание эритроцитов в крови может снижаться до $(1,6—1,0) \cdot 10^{12}/л$, что служит показанием к выполнению неотложных лечебных мероприятий. Количество эритроцитов, помимо анемий, снижается при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК) — беременность, гиперпротеинемия, гипергидратация.

Повышение количества эритроцитов в крови — эритроцитоз (более $6,0 \cdot 10^{12}/л$ у мужчин и более $5,0 \cdot 10^{12}/л$ у женщин) — один из характерных лабораторных признаков эритремии. Эритроцитоз может быть абсолютным (увеличение массы циркулирующих эритроцитов вследствие усиления эритропоэза) и относительным (вследствие уменьшения ОЦК). Основные причины увеличения количества эритроцитов в крови представлены в табл. 1.6.

Т а б л и ц а 1.6. Заболевания и состояния, сопровождающиеся увеличением количества эритроцитов

Основные патогенетические группы	Клинические формы
Абсолютные эритроцитозы обусловлены повышенной продукцией:	Эритремия Заболевания легких, пороки сердца, наличие аномальных гемоглобинов, повышенная физическая нагрузка, пребывание на больших высотах, ожирение Рак паренхимы почки, гидронефроз и поликистоз почек, рак паренхимы печени, доброкачественный семейный эритроцитоз Синдром Кушинга, феохромоцитомы, гиперальдостеронизм
первичные	
симптоматические (вторичные): — вызванные гипоксией; — связанные с повышенной продукцией эритропоэтина; — связанные с избытком адренокортикостероидов или андрогенов в организме	
Относительные эритроцитозы	Дегидратация, эмоциональные стрессы, алкоголизм, курение, системная гипертензия
Смешанный эритроцитоз вследствие сгущения крови и плацентарной трансфузии	Физиологический эритроцитоз новорожденных

Средний объем эритроцита

MCV (mean corpuscular volume) — средний корпускулярный объем — средняя величина объема эритроцитов, измеряемая в фемтолитрах (fl) или кубических микрометрах. В гематологических анализаторах MCV вычисляется делением суммы клеточных объемов на число эритроцитов. Однако этот параметр можно рассчитать по формуле:

$$\frac{Ht (\%) \cdot 10}{RBC (\cdot 10^{12}/л)}$$

Значения MCV, находящиеся в пределах 80—100 fl, характеризуют эритроцит как нормоцит; меньше 80 fl — как микроцит; больше 100 fl — как макроцит.

Средний объем эритроцита нельзя достоверно определить при наличии в исследуемой крови большого числа аномальных эритроцитов (например, серповидных клеток) или диморфной популяции эритроцитов. MCV в норме приведен в табл. 1.7.

Т а б л и ц а 1.7. Средний объем эритроцита в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Женщины, fl	Мужчины, fl
Кровь из пуповины	98—118	98—118
1—3 дня	95—121	95—121
1 нед	88—126	88—126
2 »	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 »	76—91	76—81
13—19 »	80—96	79—92
20—29 »	82—96	81—93
30—39 »	81—98	80—93
40—49 »	80—100	81—94
50—59 »	82—99	82—94
60—65 »	80—99	81—100
>65 »	80—100	78—103

Клиническое значение MCV аналогично значению однонаправленных изменений цветного показателя и содержания гемоглобина 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 приведенной ниже табл. 1.8.

Изменения MCV могут дать полезную информацию о нарушениях водно-электролитного баланса. Повышенное значение MCV свидетельствует о гипотоническом характере нарушений водно-электролитного баланса, тогда как понижение — о гипертоническом характере.

Т а б л и ц а 1.8. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением MCV

Значения MCV < 80 fl	Значения MCV > 80 fl и < 100 fl	Значения MCV > 100 fl
Микроцитарные анемии: — железодефицитные анемии; — талассемии, — сидеробластные анемии	Нормоцитарные анемии: — апластические; — гемолитические; — гемоглобинопатии; — анемии после кровотечений	Макроцитарные и мегалобластные анемии: — дефицит витамина В ₁₂ , фолиевой кислоты

Значения MCV < 80 fl	Значения MCV > 80 fl и < 100 fl	Значения MCV > 100 fl
<p>Анемии, которые могут сопровождаться микроцитозом:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гемоглинопатии; — нарушение синтеза порфиринов <p>Отравление свинцом</p>	<p>Анемии, которые могут сопровождаться нормоцитозом:</p> <ul style="list-style-type: none"> — регенераторная фаза железодефицитной анемии 	<p>Анемии, которые могут сопровождаться макроцитозом:</p> <ul style="list-style-type: none"> — миелодиспластические синдромы; — гемолитические анемии; — болезни печени

Среднее содержание гемоглобина в эритроците

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в норме отражено в табл. 1.9. Этот показатель степени насыщения эритроцита гемоглобином можно рассчитать по формуле:

$$\frac{\text{Hb (г/л)}}{\text{RBC} (\cdot 10^{12}/\text{л})}$$

Т а б л и ц а 1.9. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в норме [Титц Н., 1997]

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

MCH самостоятельного значения не имеет и всегда соотносится с MCV, цветным показателем и MCHC. На основании этих показателей различают нормо-, гипо- и гиперхромные анемии.

Снижение MCH (т.е. гипохромия) характерно для гипохромных и микроцитарных анемий, включая железодефицитную, анемию при хронических болезнях, талассемию; при некоторых гемоглинопатиях, свинцовом отравлении, нарушении синтеза порфиринов.

Повышение MCH (т.е. гиперхромия) наблюдается при мегалобластных, многих хронических гемолитических анемиях, гипопластической анемии после острой кровопотери, гипотиреозе, заболеваниях печени, метастазах злокачественных новообразований; при приеме цитостатиков, контрацептивов, противосудорожных препаратов.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) — показатель насыщенности их гемоглобином. Нормальные величины MCHC приведены в табл. 1.10. В гематологических анализаторах MCHC определяется автоматически. Этот параметр можно рассчитать по формуле:

$$\frac{\text{Hb (г/dl)} \cdot 100}{\text{Ht (\%)}}$$

Т а б л и ц а 1.10. Средняя концентрация гемоглобина в эритроците МСНС в норме [Тиц Н., 1997]

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

МСНС используют для дифференциальной диагностики анемий. Снижение МСНС характерно для гипохромных железодефицитных анемий, а повышение — для гиперхромных. Снижение МСНС наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением синтеза гемоглобина. Изменения МСНС при различных заболеваниях отражены в табл. 1.11.

Т а б л и ц а 1.11. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением МСНС

Повышена	Снижена до уровня < 31 g/dl
Гиперхромные анемии: — сфероцитоз, овалоцитоз	Гипохромные анемии: — железодефицитные; — сидеробластические; — талассемии
Гиперосмолярные нарушения водно-электролитного обмена	Гипоосмолярные нарушения водно-электролитного 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. 1.12.

Т а б л и ц а 1.12. Дифференциальная диагностика анемий

Показатели	Анемия			
	железодефицитная	гемолитическая	гипопластическая	В ₁₂ -дефицитная
Гемоглобин	↓	↓↓	↓↓	↓↓↓

Показатели	Анемия			
	железодефицитная	гемолитическая	гипопластическая	В ₁₂ -дефицитная
Эритроциты	↓	↓	↓↓	↓↓
Цветной показатель	↓	Норма	Норма	↑
Диаметр эритроцитов	↓	↓	То же	↑↑
Средний объем эритроцитов (MCV)	Норма, ↓	↑	» »	↑↑↑
Содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	↓	↑	» »	↑↑↑
Концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	↓	Норма	» »	↑
Ретикулоциты	Норма	↑↑↑	ППП	↓

Примечание. Показатель снижен (П), выражено снижен (ППП), увеличен (Н), выражено увеличен (ННН).

Показатель распределения эритроцитов по объему

Показатель распределения эритроцитов по объему (RDW) характеризует вариабельность объема 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 объем 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 объему и диаметру (см. раздел «Эритроцитометрия»).

Величины RDW в норме — 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 гистограммой эритроцитов, которую представляют гематологические анализаторы. Классификация анемий по показателям RDW и MCV представлена в табл. 1.13.

Таблица 1.13. Классификация анемий по показателям RDW и MCV [Никушкин Е.В., Крючкова М.И., 1998]

Показатели	MCV меньше нормы (микроцитарные)	MCV в норме (нормоцитарные)	MCV выше нормы (макроцитарные)
RDW в норме (гомогенные)	<ul style="list-style-type: none"> • β-Талассемия • Хронические заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> • Хронические заболевания • Острая кровопотеря • Гемолитическая анемия вне криза 	<ul style="list-style-type: none"> • Болезни печени • Апластическая анемия
RDW выше нормы (гетерогенные)	<ul style="list-style-type: none"> • Дефицит железа 	<ul style="list-style-type: none"> • Дефицит железа и витамина • Гемоглобинопатии • Миелодиспластический синдром • Миелофиброз 	<ul style="list-style-type: none"> • В₁₂- и фолиевый дефицит • Гемолитический криз • Агглютинация эритроцитов • Лейкоцитоз выше $50,0 \cdot 10^9/\text{л}$

Цветовой показатель

Цветовой показатель (ЦП) отражает относительное содержание гемоглобина в эритроците, клинически аналогичен MCH и коррелирует с MCV. По величине ЦП анемии принято делить на гипо- (ЦП < 0,8), нормо- (ЦП 0,85–1,05) и гиперхромные (ЦП > 1,1).

Гипохромия (снижение ЦП) может быть следствием либо уменьшения объема эритроцитов (микроцитоз), либо ненасыщенности нормальных по объему эритроцитов гемоглоби-

ном. Гипохромия является истинным показателем дефицита железа в организме (железодефицитная анемия) или железорефрактерности, т.е. неусвоения железа нормобластами костного мозга, приводящего к нарушению синтеза гема (талассемия, некоторые гемоглобинопатии, нарушения синтеза порфиринов, отравление свинцом).

Гиперхромия (повышение ЦП) зависит только от увеличения объема эритроцита, а не от повышенного насыщения его гемоглобином, поэтому гиперхромия всегда сочетается с макроцитозом. Гиперхромными являются анемии мегалобластные (при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты); гипопластические (в том числе при гемобластозах и диссеминации злокачественных новообразований); многие хронические гемолитические; сидеробластные (при миелодиспластическом синдроме); острые постгеморрагические; сопутствующие циррозу печени; при гипотиреозе, приеме цитостатиков, контрацептивов, противосудорожных препаратов.

Количество тромбоцитов

Содержание тромбоцитов (PLT) в крови в норме: новорожденные 1—10 дней — (99—421)·10⁹/л; старше 10 дней и взрослые — (180—320)·10⁹/л [Никушкин Е.В., Крючкова М.И., 1998].

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

Повышение числа тромбоцитов в крови (тромбоцитоз) может быть первичным, т.е. являться результатом первичной пролиферации мегакариоцитов, и вторичным, реактивным, возникающим на фоне какого-либо заболевания.

Увеличенное количество тромбоцитов может вызвать следующие заболевания.

1. **Тромбоцитозы первичные:** эссенциальная тромбоцитемия (количество тромбоцитов может возрастать до (2000—4000)·10⁹/л и более), эритремия, хронический миелолейкоз и миелофиброз.
2. **Тромбоцитозы вторичные:** острый ревматизм, ревматоидный артрит, туберкулез, 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 числа тромбоцитов в крови (тромбоцитопения — менее 180·10⁹/л) отмечается при угнетении мегакариопоэза, нарушении продукции тромбоцитов. Тромбоцитопения наблюдается при спленомегалии, повышенной деструкции и/или утилизации тромбоцитов.

Уменьшенное количество может вызвать следующие состояния и заболевания.

1. **Тромбоцитопении, связанные со снижением образования тромбоцитов (недостаточность кроветворения).**

Приобретенные:

- идиопатическая гипоплазия гемопоэза;
- вирусные инфекции (вирусный гепатит, аденовирусы);
- интоксикации (ионизирующее облучение, миелодепрессивные химические вещества и препараты, некоторые антибиотики, уремия, болезни печени);
- опухолевые заболевания (острый лейкоз, метастазы рака и саркомы в костный мозг; миелофиброз и остеомиелосклероз);
- мегалобластные анемии (дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты);
- ночная пароксизмальная гемоглобинурия.

Наследственные:

- синдром Фанкони;
- синдром Вискотта—Олдрича;

- аномалия Мея—Хегглина;
 - синдром Бернара—Сулье.
2. **Тромбоцитопении, обусловленные повышенной деструкцией тромбоцитов.**
 - Аутоиммунные — идиопатическая (болезнь Верльгофа) и вторичные (при системной красной волчанке, хроническом гепатите, хроническом лимфолейкозе и др.), у новорожденных в связи с проникновением материнских аутоантител во внутреннюю среду организма ребенка.
 - Изоиммунные (неонатальная, посттрансфузионная).
 - Гаптеновые (гиперчувствительность к некоторым лекарствам).
 - Связанные с вирусной инфекцией.
 - Связанные с механическим повреждением тромбоцитов: при протезировании клапанов сердца, экстракорпоральном кровообращении; при ночной пароксизмальной гемоглобинурии (болезнь Маркиафавы—Микели);
 3. **Тромбоцитопении, вызванные секвестрацией тромбоцитов:** секвестрация в гемангиоме, секвестрация и разрушение в селезенке (гиперспленизм — болезнь Гоше, синдром Фелти, саркоидоз, лимфома, туберкулез селезенки, миелопролиферативные заболевания со спленомегалией и др.).
 4. **Тромбоцитопении, связанные с повышенным потреблением тромбоцитов:** синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др.

Средний объем тромбоцита

Средний объем тромбоцита (MPV) в норме — 3,6—9,4 мкм³.

MPV (mean platelet volume) — среднее значение объема измеренных тромбоцитов. Современные гематологические анализаторы рисуют тромбоцитометрические кривые (гистограммы распределения тромбоцитов по объему). Отмечается связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью, содержанием в гранулах тромбоцитов биологически активных веществ, склонностью клеток к адгезии, изменениями объема 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 объем уменьшается. Причины патологических изменений MPV отражены в табл. 1.14.

Т а б л и ц а 1.14. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением MPV

Увеличен	Снижен
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара—Сулье Аномалия Мея—Хегглина Постгеморрагические анемии	Синдром Вискотта—Олдрича

Количество лейкоцитов

Количество лейкоцитов (WBC) в циркулирующей крови — важный диагностический показатель.

Лейкоциты — клетки крови, образующиеся в костном мозге и лимфатических узлах. Основной функцией лейкоцитов является защита организма от чужеродных агентов. Благодаря их фагоцитарной активности, участию в клеточном и гуморальном иммунитете, обмену гистамина, гепарина реализуются антимикробные, антитоксические, антителообразующие и другие важнейшие компоненты иммунологических реакций. К лейкоцитам относятся клетки гранулоцитарного, моноцитарного и лимфоидного рядов (см. также раздел *Лейкоцитарная формула*). Содержание лейкоцитов в крови в норме приведено в табл. 1.15.

Количество лейкоцитов в крови зависит от скорости притока клеток из костного мозга и скорости выхода их в ткани. Увеличение количества лейкоцитов в периферической крови вы-

Т а б л и ц а 1.15. Содержание лейкоцитов в крови в норме [Никушкин Е.В., Крючкова М.И., 1998]

Возраст	Величина, $\cdot 10^9/\text{л}$
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 »	6,1—11,4
21 год	4,5—10,0
Взрослые	4,0—8,8

ше $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ называют лейкоцитозом, уменьшение — ниже $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — лейкопенией. Увеличение или уменьшение числа 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:

$$\frac{A (\%) \cdot \text{общее количество лейкоцитов } (10^9/\text{л})}{100 \%},$$

где А — содержание определенного вида лейкоцитов, %.

Например, увеличение процентного содержания лимфоцитов (60 % получают при подсчете лейкоцитарной формулы) при сниженном общем количестве лейкоцитов ($2,0 \cdot 10^9/\text{л}$) означает относительный лимфоцитоз, так как абсолютное число этих клеток ($1,2 \cdot 10^9/\text{л}$) в пределах нормальных колебаний (см. также *Лейкоцитарная формула крови*).

Основные причины лейкоцитоза приведены в табл. 1.16. Наиболее часто лейкоцитоз является результатом острых инфекций, особенно если их возбудителями являются кокки (стафилококк, стрептококк, пневмококк, гонококк) или некоторые бациллы (кишечная палочка, палочка дифтерии и др.). При этих инфекциях количество лейкоцитов обычно составляет $(15,0—25,0) \cdot 10^9/\text{л}$. Сильно выраженный лейкоцитоз $(20,0—40,0) \cdot 10^9/\text{л}$ характерен для больных пневмококковой пневмонией, скарлатиной, с сильными ожогами. Лейкоцитоз развивается в течение 1—2 ч после начала острого кровотечения особенно интенсивно, если произошло кровоизлияние в брюшную полость, плевральное пространство, сустав или в непосредственной близости от твердой мозговой оболочки, и менее выражен, если кровотечение наружное. При прерывании трубной беременности количество лейкоцитов может повышаться до $22,0 \cdot 10^9/\text{л}$, после разрыва селезенки — оно составляет $31,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз обычно развивается в течение острой атаки подагры и может достигать $31,0 \cdot 10^9/\text{л}$. При инфекциях и эндогенных интоксикациях лейкоцитоз в основном обусловлен ускорением гранулоцитопоза с быстрым выходом лейкоцитов в кровь.

Целый ряд острых инфекций (тиф, паратиф, сальмонеллез и др.) может в отдельных случаях привести к лейкопении. Особенно это характерно для истощения костномозговых резервов нейтрофилов в результате применения современных химиотерапевтических средств, при пищевом дефиците или общей ослабленности организма. Некоторые бактерии и определенные вирусы (желтой лихорадки, кори, краснухи, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза и др.), риккетсии и простейшие способны вызвать лейкопению у прежде совершенно здоровых людей. Основные причины лейкоцитоза и лейкопении отражены в табл. 1.16.

Современные гематологические анализаторы, помимо подсчета количества лейкоцитов, могут регистрировать лейкоцитометрическую кривую (гистограмму). Основой построения гистограммы является объем клеток. Гистограмма лейкоцитов здорового человека имеет трехвершинный (тримодальный) характер. Популяция лимфоцитов имеет средний объем 280 мк^3 , гранулоциты — 420 мк^3 , моноциты — 55 мк^3 , т.е. современные гематологические анализаторы позволяют подсчитать дифференцированно лейкоциты с выделением субпопуляций лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов.

Т а б л и ц а 1.16. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества лейкоцитов

Лейкоцитоз	Лейкопения
Инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные и др.)	Аплазия и гипоплазия костного мозга
Воспалительные состояния	Повреждение костного мозга химическими средствами, лекарствами
Злокачественные новообразования	Ионизирующее облучение
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
	Результат действия лекарственных препаратов (сульфаниламиды и некоторые антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, тиреостатики, противоэпилептические препараты, антиспазматические пероральные препараты)

Лейкоцитарная формула крови

Лейкоцитарная формула — процентное соотношение разных видов лейкоцитов в мазке крови. Показатели лейкоцитограммы в норме отражены в табл. 1.17, из которой видно, что в период новорожденности соотношение клеток резко отличается от взрослых. При оценке лейкоцитарной формулы необходимо учитывать и абсолютное содержание отдельных видов лейкоцитов (см. «Количество лейкоцитов»).

Т а б л и ц а 1.17. Лейкоцитограмма взрослых в норме [Никушкин Е.В., Крючкова М.И., 1998]

Клетки	Процент от количества всех лейкоцитов				
	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
Плазмоциты	—	0,25	0,25	0,5	0,5

Изменения лейкоцитарной формулы сопутствуют многим заболеваниям и нередко являются неспецифическими. Тем не менее диагностическое значение этого исследования велико, так как оно дает 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. 1.18.

Т а б л и ц а 1.18. 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 гиперсегментированными ядрами нейтрофилов)
Острые воспалительные процессы Гнойные инфекции Интоксикации Острые геморрагии Ацидоз и коматозные состояния Физическое перенапряжение	Хронические лейкозы Эритролейкоз Миелофиброз Метастазы новообразований Острые лейкозы Коматозные состояния	Мегалобластная анемия Болезни почек и печени Состояния после переливания крови

При многих тяжелых инфекциях, септических и гнойных процессах лейкоцитарная формула меняется за счет увеличения количества палочкоядерных, метамиелоцитов и миелоцитов. Такое изменение лейкограммы с увеличением процентного содержания молодых форм нейтрофилов называют сдвигом влево; увеличение же в основном за счет сегментоядерных и полисегментоядерных форм — сдвигом вправо. Выраженность сдвига ядер нейтрофилов оценивают индексом сдвига (ИС).

$$ИС = \frac{M + MM + П}{C},$$

где М — миелоциты, ММ — метамиелоциты, П — палочкоядерные нейтрофилы, С — сегментоядерные нейтрофилы. В норме ИС равен 0,06.

Качество и величина ИС — важные критерии, определяющие тяжесть течения острой инфекции и общий прогноз.

При анализе результатов подсчета 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 (включая 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 процентное содержание этих клеток, особенно в ограниченной зоне мазка, следует обязательно перепроверить, прежде чем будет выдан результат. При количестве лейкоцитов в крови более $35 \cdot 10^9/\text{л}$ для большей точности рекомендуется подсчитывать не менее 200 клеток. Количество исследуемых лейкоцитов должно увеличиваться пропорционально увеличению лейкоцитоза, чтобы оценивать большую зону мазка. Если количество лейкоцитов в крови менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$, то некоторые лаборатории могут подсчитать менее 100 клеток. Однако при этом резко снижается точность, поэтому такой подсчет не соответствует действительности. Если не удастся найти в мазке 100 клеток, предлагается делать лейкоконцентрат, однако необходимо помнить, что при приготовлении лейкоконцентрата 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 подсчета лейкоцитарной формулы в мазке крови не очень точен, служат приведенные в табл. 1.19 данные 95 % предела доверительности при подсчете лейкоцитарной формулы, полученные на основании статистического анализа. Из таблицы видно, что чем меньше клеток подсчитано при исследовании мазка крови, тем чаще может быть получен разброс результатов по процентному содержанию различных видов клеток. Например, если при подсчете лейкоцитарной формулы выявлено 50 % сегментоядерных нейтрофилов, то в 95 % предел доверительности могут входить результаты по данному виду клеток от 39 до 61 %, и результаты, полученные в этих пределах, не считаются ошибкой подсчета.

Приведенный в таблице 95 % предел доверительности дает представление о вероятности выявления бластных клеток при подсчете лейкоцитарной формулы в мазках крови. Согласно данным Chg.L. Rumke (1995), практическое заключение о наличии патологически измененных клеток среди лейкоцитов при дифференциации 100 клеток с достоверностью 95 % можно сделать только в том случае, если их количество составит 5 % и более.

Т а б л и ц а 1.19. Предел 95 % достоверности при подсчете лейкоцитарной формулы в мазке крови [Anne Stiene-Martin E. et al., 1998]

Тип клеток, %	Общее количество сосчитанных 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 в клинике для оценки выраженности эндогенной интоксикации получил лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который в норме составляет около 1,0. Формула расчета ЛИИ:

$$\text{ЛИИ} = \frac{4(\text{миелоциты}) + 3(\text{метамиелоциты}) + 2(\text{палочкоядерные}) + 1(\text{сегментоядерные}) \cdot (\text{плазмоциты} + 1)}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \cdot (\text{эозинофилы} + 1)}$$

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 является тревожным прогностическим признаком. ЛИИ позволяет оценить эффективность 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, возникающие на стадии миелоцита, имеют в своем составе лизоцим, лактоферрин, коллагеназу, аминокептидазу. Около 60 % общего числа 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 циркуля-

ции нейтрофильных гранулоцитов в крови равна 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. Содержание нейтрофилов в крови в норме приведено в табл. 1.20.

Т а б л и ц а 1.20. Содержание нейтрофилов (абсолютное и относительное — процентное количество) в крови в норме [Тид Н., 1997]

Возраст	Предел колебаний, $\cdot 10^9/\text{л}$	Процент нейтрофилов
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

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

Нейтрофилез (нейтрофилия) — увеличение содержания нейтрофилов выше $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Иногда лейкоцитарная реакция бывает выражена очень резко и сопровождается появлением в крови молодых элементов кроветворения вплоть до миелобластов. В таких случаях принято говорить о **лейкемоидной реакции**. **Лейкемоидные реакции** — изменения крови реактивного характера, напоминающие лейкозы по степени увеличения числа лейкоцитов или по морфологии клеток. Высокий нейтрофильный лейкоцитоз (до $50 \cdot 10^9/\text{л}$) с омоложением состава лейкоцитов (сдвиг влево разной степени вплоть до промиелоцитов и миелобластов) может возникать при острых бактериальных пневмониях (особенно крупозной) и других тяжелых инфекциях, остром гемолизе. Лейкемоидные реакции нейтрофильного типа (с лейкоцитозом или без него) возможны при злокачественных опухолях (рак паренхимы почки, молочной и предстательной желез), особенно с множественными метастазами в костный мозг. Дифференциальный диагноз с болезнями крови проводят на основании данных биопсии костного мозга, исследования щелочной фосфатазы в лейкоцитах (при лейкемоидных реакциях она высокая, при хроническом миелолейкозе низкая), динамики гемограммы.

Нейтрофилез является одним из основных объективных диагностических критериев любого нагноительного процесса, особенно сепсиса. Установлено, что чем выше лейкоцитоз, тем более выражена положительная реакция организма на инфекцию. Число лейкоцитов в периферической крови, особенно при стафилококковом сепсисе, может достигать $60—70 \cdot 10^9/\text{л}$. Иногда динамика лейкоцитарной реакции имеет волнообразный характер: начальный лейкоцитоз сменяется лейкопенией, а затем вновь наблюдается быстрое нарастание лейкоцитоза. Сепсис, вызванный грамотрицательной флорой, протекает обычно при менее выраженной лейкоцитарной реакции. При грамотрицательном сепсисе нарастание лейкоцитов до $18 \cdot 10^9/\text{л}$ значительно ухудшает прогноз заболевания. Наряду с увеличением количества лейкоцитов при сепсисе возможно и их снижение до $(3,0—4,0) \cdot 10^9/\text{л}$, что чаще наблюдается при грамотрицательном сепсисе [Siegethaler W. et al., 1962]. Наиболее значительное угнетение лейкоцитарной реакции отмечается при септическом шоке ($2,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Для тяжелых форм синегнойного сепсиса с развитием септического шока характерно развитие резчайшей лейкопении, доходящей до $1,6 \cdot 10^9/\text{л}$ [Лыткин М.И. и др., 1982]. У больных с почечной недостаточностью довольно часто наблюдается нейтропения вплоть до агранулоцитоза.

Прогностически при остром стафилококковом и стрептококковом сепсисе смертность при лейкоцитозе до $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$ достигает 75—100 %, более $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — 50—60 %.

Нейтропения — содержание нейтрофилов в крови ниже $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Основные этиологические факторы, вызывающие нейтропению, приведены в табл. 1.20. Однако при анализе причин нейтропений необходимо помнить о редко встречающихся заболеваниях (постоянная наследственная нейтропения Костманна), сопровождающихся снижением количества нейтрофилов в крови. Нейтропения Костманна — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризуется тяжелой нейтропенией (нейтрофилов или совсем нет, или они представлены 1—2 % при нормальном лейкоцитозе) и сопровождается различными

инфекциями, вначале гнойничками на теле — фурункулами и карбункулами, в дальнейшем — повторными пневмониями, абсцессами легких. 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 уменьшается, наступает относительная компенсация болезни. Общее число лейкоцитов обычно в пределах нормы (за счет увеличения количества моноцитов и эозинофилов), нейтропения очень глубокая, содержание нейтрофилов составляет менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Доброкачественная наследственная нейтропения — доброкачественное, семейное заболевание, которое клинически себя никак не проявляет. У большинства пациентов общее число лейкоцитов в норме, при умеренной нейтропении (до 20—30 %), другие показатели крови в норме. Хроническая гипопластическая нейтропения — синдром, характеризующийся хронической нейтропенией и снижением содержания гранулоцитов (часто ниже $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$), временами повышающийся до нормы. Общее содержание лейкоцитов обычно в норме, имеется моноцитоз и/или лимфоцитоз. Эти пациенты страдают от рецидивирующих, трудно поддающихся лечению инфекций. Циклическая нейтропения — заболевание, характеризующееся периодическим, обычно через довольно точный интервал (от 2—3 нед до 2—3 мес — у каждого больного ритм собственный и постоянный), исчезновением из крови нейтрофилов. До возникновения «приступа» кровь больного имеет нормальный состав, а при исчезновении нейтрофилов содержание моноцитов и эозинофилов увеличивается.

Основные причины нейтрофилеза и нейтропении представлены в табл. 1.21.

Т а б л и ц а 1.21. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества нейтрофилов

Нейтрофилез	Нейтропения
<p>Острые бактериальные инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> — локализованные (абсцессы, остеомиелит, острый аппендицит, острый отит, пневмония, острый пиелонефрит, сальпингит, менингиты гнойные и туберкулезный, ангина, острый холецистит, тромбоз вен и др.); — генерализованные (сепсис, перитонит, эмпиема плевры, скарлатина, холера и пр.) <p>Воспаление или некроз тканей:</p> <ul style="list-style-type: none"> — инфаркт миокарда, обширные ожоги, гангрена, быстро развивающаяся злокачественная опухоль с распадом, узелковый периартериит, острая атака ревматизма <p>Интоксикации экзогенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> — свинец, змеиный яд, вакцины (чужеродный белок, бактериальные) <p>Интоксикации эндогенные:</p> <ul style="list-style-type: none"> — уремия, диабетический ацидоз, подагра, эклампсия, синдром Кушинга <p>Лекарственные воздействия</p> <p>Миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, эритремия)</p> <p>Острые геморрагии</p>	<p>Бактериальные инфекции (тиф, паратиф, туляремия, бруцеллез, подострый бактериальный эндокардит, милиарный туберкулез)</p> <p>Вирусные инфекции (инфекционный гепатит, грипп, корь, краснуха)</p> <p>Миелотоксические влияния и супрессия гранулоцитопоэза:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ионизирующая радиация; — химические агенты (бензол, анилин и др.); — противоопухолевые препараты (цитостатики и иммунодепрессанты); — недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты; — острый лейкоз, апластическая анемия <p>Иммунный агранулоцитоз:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гаптеновый (гиперчувствительность к медикаментам); — аутоиммунный (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз); — изоиммунный (у новорожденных, посттрансфузионный) <p>Перераспределение и секвестрация в органах:</p> <ul style="list-style-type: none"> — анафилактический шок; — спленомегалия различного происхождения <p>Наследственные формы (циклическая нейтропения, семейная доброкачественная хроническая нейтропения, хроническая нейтропения у детей)</p>

Агранулоцитоз — резкое уменьшение числа гранулоцитов в периферической крови вплоть до полного их исчезновения, ведущее к снижению сопротивляемости организма к инфекции и развитию бактериальных осложнений. В зависимости от механизма возникновения различают миелотоксический и иммунный агранулоцитоз. Миелотоксический агранулоцитоз, развивающийся в результате действия цитостатических факторов, сочетается с лейкопенией, с тромбоцитопенией и нередко с анемией (т.е. панцитопенией). Иммунный агранулоцитоз бывает главным образом двух типов: гаптеновый и аутоиммунный, а также изоиммунный.

Эозинофилы

Эозинофилы — клетки, фагоцитирующие комплексы антиген—антитело, представленные главным образом иммуноглобулином Е. 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. В отличие от нейтрофилов эозинофилы не содержат лизоцим и щелочную фосфатазу. Для эозинофилов характерен суточный ритм колебания в крови, самые высокие показатели отмечаются ночью, самые низкие — днем. Эозинофилы отвечают на хемотаксические факторы, выделяемые тучными клетками и базофилами, а также на комплексы антиген—антитело. Действие эозинофилов активно проявляется в сенсibilизированных тканях. Они вовлекаются в реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Содержание эозинофилов в крови в норме отражено в табл. 1.22.

Т а б л и ц а 1.22. Содержание эозинофилов (абсолютное и относительное — процентное количество) в крови в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Предел колебаний, $\cdot 10^9/\text{л}$	Эозинофилы, %
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

Эозинофилия — повышение уровня эозинофилов в крови ($>0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ у взрослых и $0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ у детей). При некоторых состояниях (фибропластический париетальный эндокардит, узелковый периартериит, лимфогранулематоз) могут наблюдаться гиперэозинофильные лейкомоидные реакции с эозинофильной гиперплазией костного мозга и инфильтрацией эозинофилами тканей. Наиболее часто сопровождаются эозинофилией паразитарные заболевания и атопическая аллергия. Инвазия глистными паразитами является причиной значительной и длительной эозинофилии; реже эозинофилия вызывается простейшими. При инвазии кишечных паразитов эозинофилия редко бывает выраженной. Однако увеличение содержания эозинофилов до 10—30 % и даже до 69 % возможно при стронгилоидозе. При аллергических состояниях эозинофилия обычно умеренная — от 0,2 до $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, но в некоторых случаях может быть и выше, например при бронхиальной астме или ангионевротическом отеке. Выраженная и стабильная эозинофилия (от 10 до 60 %) может быть при пемфигусе и герпетиформном дерматите Дюринга. Кроме того, эозинофилией сопровождается узелковый периартериит (около 18 % больных имеют уровень эозинофилов, достигающий 84 %), ревматоидный артрит, осложненный васкулитами и плевритами. Также встречается гиперэозинофильный синдром, при котором лейкоцитоз достигает $138,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом на эозинофилы приходится 93 % клеток.

Основные причины, приводящие к эозинофилии в крови, приведены в табл. 1.23.

Т а б л и ц а 1.23. Заболевания и состояния, сопровождающиеся эозинофилией

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

Эозинопения — снижение содержания эозинофилов ($< 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$) — 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 числа эозинофилов в послеоперационном периоде свидетельствует о тяжелом состоянии больного.

Базофилы

Базофилы — клетки крови, содержащие в своей цитоплазме грубые лилово-синие гранулы. Гистамин — основной компонент гранул базофилов. Продолжительность жизни базофилов 8—12 сут; время циркуляции в периферической крови, как и у всех гранулоцитов, короткое — несколько часов. Главная функция базофилов заключается в участии в реакциях гиперчувствительности немедленного типа. Они также участвуют в реакциях гиперчувствительности замедленного типа через лимфоциты, в воспалительных и аллергических реакциях, в регуляции проницаемости сосудистой стенки. Содержание базофилов в крови в норме отражено в табл. 1.24.

Т а б л и ц а 1.24. Содержание базофилов (абсолютное и относительное — процентное количество) в крови в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Предел колебаний, $\cdot 10^9/\text{л}$	Базофилы, %
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 уровня базофилов крови ($> 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$). Заболевания и состояния, при которых может выявляться базофилия:

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

Помимо приведенных выше причин базофилии, она может встречаться при микседеме, во время овуляции, беременности. Часто базофилия появляется в связи с дефицитом железа, раком легких, анемией неизвестного генеза, истинной полицитемией, некоторыми гемолитическими анемиями, а также после спленэктомии.

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

Лимфоциты

Лимфоциты, являясь главными клеточными элементами иммунной системы, образуются в костном мозге, активно функционируют в лимфоидной ткани. Главная функция лимфоцитов состоит в узнавании чужеродного антигена и участии в адекватном иммунологическом ответе организма. Содержание лимфоцитов в крови в норме отражено в табл. 1.25. У детей до 4—6 лет в общем количестве лейкоцитов преобладают лимфоциты, т.е. для них характерен абсолютный лимфоцитоз, после 6 лет происходит перекрест и в общем количестве лейкоцитов преобладают нейтрофилы.

Лимфоциты и молекулярные компоненты их взаимодействия являются элементами патогенеза иммунодефицитных состояний, инфекционных, аллергических, лимфопролиферативных, онкологических заболеваний, трансплантационных конфликтов, а также аутоиммунных

Т а б л и ц а 1.25. Содержание лимфоцитов (абсолютное и относительное — процентное количество) в крови в норме [Тыц Н., 1997]

Возраст	Предел колебаний, $\cdot 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %
12 мес	4,0—10,5	61
4 года	2,0—8,0	50
6 лет	1,5—7,0	42
10 »	1,5—6,5	38
21 год	1,0—4,8	34
Взрослые	1,0—4,5	34

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.

Абсолютный лимфоцитоз — абсолютное количество лимфоцитов в крови ($>4,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у взрослых, ($>9,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у детей младшего возраста, ($>8,0 \cdot 10^9/\text{л}$) у детей старшего возраста. В клинической практике можно встретиться с лейкомоидными реакциями лимфатического типа, когда картина крови напоминает таковую при остром или хроническом лейкозе. Лейкемоидные реакции лимфатического типа фиксируются наиболее часто при инфекционном мононуклеозе, но иногда они возникают при туберкулезе, сифилисе, бруцеллезе. Картина крови при остром инфекционном мононуклеозе — вирусной инфекции, возникающей чаще у детей, характеризуется высоким лейкоцитозом за счет 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 $< 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — наблюдается при острых инфекциях и заболеваниях. Возникновение лимфопении характерно для начальной стадии инфекционно-токсического процесса и связано с их миграцией из сосудов в ткани к очагам воспаления. Основные причины, приводящие к изменению содержания лимфоцитов в крови, отражены в табл. 1.26.

Т а б л и ц а 1.26. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением содержания лимфоцитов

Абсолютный лимфоцитоз	Абсолютная лимфопения
Вирусная инфекция	Панцитопения
Острый инфекционный лимфоцитоз	Прием кортикостероидов
Коклюш	Тяжелые вирусные заболевания
Инфекционный мононуклеоз	Злокачественные новообразования
Острый вирусный гепатит	Вторичные иммунные дефициты
Цитомегаловирусная инфекция	Почечная недостаточность
Заболевания лимфатической системы:	Недостаточность кровообращения
— хронический лимфолейкоз;	
— макроглобулинемия Вальденстрема	

Моноциты

Моноциты образуются в костном мозге из монобластов, относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров. После выхода из костного мозга, где в отличие от гранулоцитов они не формируют костномозгового резерва, моноциты циркулируют в крови от 36 до 104 ч, а затем мигрируют в ткани. Из крови в ткани за 1 ч уходит $7,0 \cdot 10^6$ моноцитов. В тканях моноциты дифференцируются в органо- и тканеспецифичные макрофаги. Внесосудистый пул моноцитов в 25 раз превышает циркулирующий.

Система мононуклеарных фагоцитов является центральной, объединяющей различные типы клеток, участвующих 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 антиген—антитело. Макрофаги участвуют в регуляции кроветворения, иммунном ответе, гемостазе, метаболизме липидов и железа. Содержание моноцитов в крови в норме отражено в табл. 1.27.

Т а б л и ц а 1.27. Содержание лимфоцитов (абсолютное и относительное — процентное количество) в крови в норме [Тщ Н., 1997]

Возраст	Предел колебаний, $\cdot 10^9/\text{л}$	Моноциты, %
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 числа моноцитов в крови ($>0,8 \cdot 10^9/\text{л}$) — сопровождает целый ряд заболеваний (табл. 1.28). При туберкулезе появление моноцитоза считается доказательством активного распространения туберкулезного процесса. При этом важным показателем является отношение абсолютного числа моноцитов к лимфоцитам, которое в норме составляет 0,3—1,0. Это отношение бывает более 1,0 в активную фазу заболевания и снижается при выздоровлении, что позволяет оценить течение туберкулеза.

При септических эндокардитах, вялотекущем сепсисе возможен значительный моноцитоз, который нередко встречается в отсутствие лейкоцитоза. Относительный или абсолютный моноцитоз отмечается у 50 % больных с системными васкулитами.

Кратковременный моноцитоз может развиться у больных с острыми инфекциями в период реконвалесценции.

Моноцитопения — уменьшение числа моноцитов ($< 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$). При гипоплазии кроветворения количество моноцитов в крови снижено.

Т а б л и ц а 1.28. Заболевания и состояния, при которых возможен моноцитоз

Основные причины	Клинические формы
Инфекции	Подострый септический эндокардит; период выздоровления после острых инфекций; вирусные (инфекционный мононуклеоз), грибковые, риккетсиозные и протозойные инфекции (малярия, лейшманиоз, кала-азар)
Гранулематозы	Туберкулез, особенно активный, сифилис, бруцеллез, саркоидоз, язвенный колит, энтерит
Болезни крови	Острый монобластный и миеломонобластный лейкозы; хронические моноцитарный, миеломоноцитарный и миелолейкоз; лимфогранулематоз
Коллагенозы	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, узелковый периартериит

Плазмоциты

Плазмоциты — клетки лимфоидной ткани, продуцирующие иммуноглобулины и развивающиеся из клеток — предшественниц В-лимфоцитов через более молодые стадии (плазмобласт — проплазмоцит).

В норме в периферической крови плазмоциты присутствуют очень редко.

Плазмоциты в периферической крови можно обнаружить при плазмоцитоме, вирусных инфекциях (корь, краснуха, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, инфекционный гепатит), длительной персистенции антигена (сывороточная болезнь, сепсис, туберкулез, актиномикоз, коллагенозы, аутоиммунные болезни), состояниях после облучения, новообразованиях.

Изменения морфологии эритроцитов

Морфология эритроцитов изменяется при гематологических заболеваниях и синдромах. Они выражаются в уменьшении размеров, изменении формы эритроцитов, интенсивности и характера окрашивания, появлении 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 5,0—6,5 мкм — наблюдается при наследственном сфероцитозе, железодефицитной анемии, талассемии. Все эти клетки имеют уменьшенный объем и меньшее количество гемоглобина. В основе изменений размеров эритроцитов лежит нарушение синтеза гемоглобина.

Макроцитоз — присутствие в мазках крови эритроцитов диаметром >9,0 мкм — выявляют при макроцитарных анемиях, заболеваниях печени, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, анемии беременных, злокачественных образованиях, гипотиреозе, лейкозах.

Мегалоцитоз — появление в мазках крови эритроцитов диаметром 11,0—12,0 мкм, гиперхромных, без просветления в центре, овальной формы. Наличие мегалоцитов в мазках крови характерно для анемий, обусловленных дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, а также для анемии при глистных инвазиях.

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

Изменения формы

Пойкилоцитоз — изменения формы эритроцитов различной степени выраженности, которые отличаются от дисковидной. Пойкилоцитоз — 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 специфическими для конкретных патологий. К ним относятся микросфероциты — специфические клетки для наследственного микросфероцитоза — болезни Минковского—Шоффара; серповидные клетки — характерные для серповидно-клеточной анемии. Другие изменения формы эритроцитов — мишеневидные клетки, акантоциты, стоматоциты, эллиптоциты, дакрициты и др., могут появляться при различных патологических состояниях.

Изменения окраски

Среди изменений окраски эритроцитов наиболее часто встречается бледная окраска эритроцитов с более широкой неокрашенной центральной частью — **гипохромия эритроцитов**, которая обусловлена низким насыщением эритроцита гемоглобином. Гипохромия эритроцитов — характерный признак железодефицитных анемий, при этом гипохромия, как правило, сочетается с микроцитозом. Гипохромия возможна при отравлениях свинцом, талассемии и других наследственных повреждениях эритроцитов.

Усиленная окраска эритроцитов — **гиперхромия** — связана с повышенным насыщением эритроцитов гемоглобином. Она встречается значительно реже, сочетается с макро- и мегалоцитозом. Эти изменения характерны для больных с дефицитом витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, могут наблюдаться при анемии Аддисона—Бирмера, дифиллоботриозе, злокачественных опухолях желудка, кишечника, алкоголизме.

Изменение окраски эритроцитов в виде **полихроматофилии** (эритроциты сероватого цвета) обусловлено окраской кислыми и основными красителями. В норме встречаются единичные полихроматофильные эритроциты. Их количество повышается при усиленном эритропоэзе (постгеморрагические анемии, гемолитические анемии после криза).

Включения в эритроцитах

Включения являются элементами патологической регенерации.

Кольца Кебота — остатки ядерной оболочки мегалобласта, имеют вид колечка, восьмерки, окрашиваются в красный цвет. Кольца Кебота обнаруживают при дизэритропоэзе, в частности при мегалобластных анемиях (B_{12} - и фолиеводефицитные), талассемии, остром эритромиелозе.

Тельца Жолли — мелкие фиолетово-красные включения, встречаются по 2—3 в одном эритроците, являются остатками ядра мегалобласта. В норме тельца Жолли выявляют только в крови новорожденных. 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 свинцового отравления (образована агрегатами рибосом и железосодержащих митохондрий), но может встречаться при сидеро- и мегалобластной анемиях, талассемии.

Тельца Гейнца—Эрлиха — единичные или множественные включения, образованные из денатурированного гемоглобина, выявляют при окраске метиловым фиолетовым. Тельца Гейнца—Эрлиха — первый признак наступающего гемолиза, их находят при отравлениях гемолитическими ядами, анемиях, вызванных дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы.

Ядродержащие клетки эритроцитарного ряда

При различных патологических состояниях в периферической крови можно выявить 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 тяжелой сердечной недостаточности.

Изменения морфологии лейкоцитов

При тяжелых инфекциях в гранулоцитах крови появляются и имеют серьезное прогностическое значение токсогенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы и тельца Князькова—Деле. Наличие одного или нескольких вышеперечисленных изменений свидетельствует о развитии бактериемии и генерализации инфекции. Количественно оценить эти изменения можно с помощью индекса дегенерации. Если индекс превышает 50 % (более чем в 50 % нейтрофилов имеется токсогенная зернистость), можно предположить высокую степень тяжести инфекции и серьезный прогноз. В настоящее время установлено, что присутствие вакуолей в цитоплазме нейтрофилов крови четко коррелирует с наличием бактериемии и нарушением функций гранулоцитов.

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

Вакуолизация цитоплазмы выявляется реже, чем токсогенная зернистость, но 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 5 сегментов и более в ядрах нейтрофилов. Эти изменения лейкоцитов наблюдаются при наследственной конституциональной особенности, дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Врожденная гиперсегментация не дает никаких клинических симптомов.

Пельгеровская аномалия — доминантно наследуемое нарушение созревания гранулоцитов, характеризующееся уменьшением сегментации ядер нейтрофилов. Наиболее часто зрелые нейтрофилы содержат двухсегментное или несегментное ядро, редко — трехсегментное. По своим физиологическим свойствам такие клетки не отличаются от нормальных, зрелых нейтрофилов.

Псевдопельгеровская аномалия — уменьшение сегментации ядер гранулоцитов — изменения лейкоцитов можно выявить при миелопролиферативных заболеваниях, агранулоцитозе, множественной миеломе, туберкулезе. Они имеют 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)

Скорость оседания эритроцитов в плазме прямо пропорциональна массе эритроцитов, разнице в плотности эритроцитов и плазмы и обратно пропорциональна вязкости плазмы. Показатели СОЭ в норме приведены в табл. 1.29. Образование монетных столбиков и агглютинация эритроцитов, увеличивая массу оседающих частиц, ускоряют оседание. Основным фактором, влияющим на образование монетных столбиков из эритроцитов, является 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, иммуноглобулины, а также гаптоглобин. Особенно выраженное ускорение СОЭ (60—80 мм/ч) характерно для парапротеинемических гемобластозов (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема). На дзета-потенциал эритроцитов влияют и другие факторы: рН плазмы (ацидоз снижает СОЭ, алкалоз повышает), ионный заряд плазмы, липиды, вязкость крови, наличие антиэритроцитарных антител. Число, форма и размер эритроцитов также влияют на оседание. Эритропения ускоряет оседание, однако при выраженной серповидности, сфероцитозе, анизоцитозе СОЭ может быть низкой, так как форма клеток препятствует образованию монетных столбиков.

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

Т а б л и ц а 1.29. Показатели СОЭ в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	СОЭ, мм/ч
Новорожденные	0—2
Младенцы (до 6 мес)	12—17
Женщины (моложе 60 лет)	До 12
Женщины (старше 60 лет)	» 20
Мужчины (моложе 60 лет)	» 8
Мужчины (старше 60 лет)	» 15
При определении по Вестергрону	» 20

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 замедляется, но несколько медленнее по сравнению со скоростью уменьшения лейкоцитарной реакции.

Вместе с тем ускоренная СОЭ не является специфическим показателем для какого-либо определенного заболевания. Однако нередко при патологии ее изменения имеют диагностическое и прогностическое значение и могут служить показателем эффективности проводимой терапии. Ряд заболеваний и патологических состояний, вызывающих патологические сдвиги СОЭ, отражены в табл. 1.30.

Т а б л и ц а 1.30. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением СОЭ

СОЭ ускорена	СОЭ замедлена
Беременность, послеродовой период, менструации	Эритремии и реактивные эритроцитозы
Воспалительные заболевания различной этиологии	Выраженные явления недостаточности кровообращения
Парапротеинемии (множественная миелома, болезнь Вальденстрема)	Эпилепсия
Опухолевые заболевания (карцинома, саркома, острый лейкоз, лимфогранулематоз, лимфома)	Серповидно-клеточная анемия
Болезни соединительной ткани	Гемоглобинопатия С
Гломерулонефрит, амилоидоз почек, протекающие с нефротическим синдромом, уремия	Гиперпротеинемии
Тяжелые инфекции	Гипофибриногенемия
Инфаркт миокарда	Вирусный гепатит и механические желтухи (предположительно связано с накоплением в крови желчных кислот)
Гипопротеинемии	Неврозы
Анемии	Прием кальция хлорида, салицилатов и препаратов ртути
Гипер- и гипотиреоз	
Внутренние кровотечения	
Гиперфибриногенемия	
Гиперхолестеринемия	
Геморрагический васкулит	
Ревматоидный артрит	
Побочные действия лекарств: морфина, декстрана, метилдофа, витамина А	

Ретикулоциты

В норме ретикулоциты составляют 0,2—1 % от всех циркулирующих в крови эритроцитов, с кровью циркулируют $30-70 \cdot 10^9$ /л ретикулоцитов.

Ретикулоциты — молодые формы эритроцитов, содержащие зернисто-нитчатую субстанцию, выявляемую при помощи 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.

Число ретикулоцитов в крови отражает регенеративные свойства костного мозга. Увеличение числа ретикулоцитов наблюдается при усиленной регенерации кроветворения, а снижение — при угнетении регенераторной функции костного мозга.

Повышение количества ретикулоцитов возможно после кровопотери, при гемолитических анемиях, особенно в период криза (количество ретикулоцитов может повышаться до 20—30 % и более), а также на фоне лечения цианокобаламином B_{12} -дефицитной анемии (ретикулоцитарный криз — подъем числа ретикулоцитов на 5—9-й день лечения). Ретикулоцитарный криз отмечается также на 3—5-й день лечения железодефицитной анемии парентеральным введением препаратов железа. Основные причины, приводящие к изменению содержания ретикулоцитов, отражены в табл. 1.31.

Т а б л и ц а 1.31. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества ретикулоцитов

Увеличение	Уменьшение
Гемолитические синдромы	Апластические анемии
Острый недостаток O_2	Гипопластические анемии

Увеличение	Уменьшение
3—5-й день после кровопотери (ретикулоцитарный криз) В ₁₂ -дефицитные анемии на 5—9-й день после начала лечения (ретикулоцитарный криз) На 3—5-й день лечения препаратами железа железодети- цитной анемии	Нелеченные В ₁₂ -дефицитные анемии Метаастазы новообразований в кости

Время свертывания крови (по Сухареву)

Начало свертывания крови в норме — 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 ее в середину капиллярной трубки. Включают секундомер и через каждые 30 с наклоняют капилляр под углом 30—45°. Кровь свободно перемещается внутри капилляра. С началом свертывания ее движение замедляется. В момент полного свертывания кровь перестает двигаться.

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

Свертывание крови существенно замедляется вследствие врожденного или приобретенного дефицита факторов протромбинообразования (прежде всего VIII, IX и XI), при повышении в крови концентрации антикоагулянтов, а также продуктов деградации фибриногена и фибрина. Патологические изменения времени свертывания крови по Сухареву отражены в табл. 1.32.

Т а б л и ц а 1.32. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением времени свертывания крови

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

Длительность кровотечения (по Дукке)

Длительность кровотечения по Дукке в норме составляет 2—3 мин.

Время кровотечения характеризует эластичность кровеносных сосудов и их способность к сокращению при травме, а также состояние тромбоцитарной системы гемостаза (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. Причины патологических изменений длительности кровотечения по Дукке приведены в табл. 1.33.

Т а б л и ц а 1.33. Заболевания и состояния, при которых может меняться время кровотечения

Увеличение времени	Укорочение времени
Тромбопеническая болезнь Верльгофа Атромбопеническая пурпура Скорбут Отравление фосфором Геморрагический диатез Лейкозы Спленомегалический цирроз печени Длительный прием некоторых лекарств (аспирин) Кровотечения с гипофибриногенемией Пороки сосудов с недоразвитием сокращения прекапилляров (микроангиопатии) ДВС-синдром	Чаще всего бывает следствием технической ошибки при проведении теста или свидетельствует о повышенной спастической способности капилляров

Плазмодии малярии в крови

Плазмодии в мазке крови в норме отсутствуют.

Обнаружение плазмодиев в мазке крови или толстой капле является единственным бесспорным доказательством наличия малярии. Если при подозрении на малярию при однократном исследовании плазмодиев в крови обнаружить не удастся, необходимо через 8—12 ч провести повторное исследование; иногда необходимы многократные исследования.

Различают 4 вида плазмодиев.

- 1) *P. vivax* — *Malaria tertiana* — возбудитель трехдневной малярии;
- 2) *P. falciparum* — *Malaria tropica* — возбудитель тропической малярии;
- 3) *P. malariae* — *Malaria quartana* — возбудитель четырехдневной малярии;
- 4) *P. ovale* — типа *Malaria tertiana* — возбудитель трехдневной малярии.

При острых приступах малярии имеется определенная закономерность изменений крови. Во время озноба появляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. В период лихорадки количество лейкоцитов несколько уменьшается. При появлении пота и при апирексии нарастает моноцитоз. В дальнейшем после 2—4 приступов появляется анемия, которая особенно рано и быстро развивается при тропической лихорадке. Анемия в основном гемолитического характера 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.

Осмотическая резистентность эритроцитов

Нормальная максимальная осмотическая резистентность эритроцитов составляет 0,34—0,32 %, а минимальная — 0,48—0,46 %.

Под осмотической резистентностью эритроцитов понимается их устойчивость по отношению к гипотоническим растворам натрия хлорида. Минимальная резистентность

эритроцитов определяется максимальной концентрацией гипотонического раствора натрия хлорида (в серии растворов с постепенно уменьшающейся концентрацией), при которой начинается гемолиз наименее устойчивых эритроцитов, находящихся в растворе в течение 3 ч; максимальная — минимальной концентрацией гипотонического раствора натрия хлорида, вызывающего в течение 3 ч гемолиз всех эритроцитов крови, помещенных в этот раствор.

Максимальная осмотическая резистентность ниже 0,32 % возможна после больших кровопотерь и спленэктомии, при гемоглобинозе С, застойных желтухах, а также в некоторых случаях полицитемии. Повышение осмотической резистентности эритроцитов ниже 0,32 % характерно для талассемии и гемоглобинопатий.

Минимальная осмотическая резистентность выше 0,48 % наблюдается при семейной гемолитической анемии, гемолитической анемии новорожденных и отравлении свинцом. Можно обнаружить небольшие изменения и при токсикозах, бронхопневмониях, туберкулезе, малярии, лейкемии, миелосклерозах, лимфогранулематозе, циррозе печени. Случаи расширения границ осмотической резистентности (одновременное понижение минимальной и повышение максимальной резистентности) наблюдаются в начале острого гемолитического криза и в остром периоде пернициозной анемии.

Кислотная резистентность эритроцитов (проба Хема)

В норме проба Хема отрицательная.

Кислотную резистентность определяют на основании различной кислотоустойчивости эритроцитов по отношению к HCl.

При анемии Маркиафавы и некоторых других гемолитических анемиях в подкисленной пробирке по сравнению с контролем обнаруживают ясный гемолиз.

Серповидные эритроциты в крови

В норме проба на серповидность эритроцитов отрицательная.

Пробу применяют для диагностики гемоглобинопатии. Гемоглобин S при понижении парциального давления кислорода кристаллизуется в форме тактоидов и придает эритроцитам форму серпа. Среди гемоглобинопатий чаще всего встречается серповидно-клеточная анемия, поэтому выявление эритроцитов в виде серпа позволяет установить этот вид анемии.

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 (мкм), а по оси ординат — проценты эритроцитов соответствующей величины. В норме эритроцитометрическая кривая имеет правильную, с довольно узким основанием, почти симметричную форму (рис. 1.1).

Результаты эритроцитометрии важны для уточнения характера анемии. При железодефицитной анемии, как правило, возможны микроцитоз эритроцитов до 30—50 % всех эритроцитов и соответственно сдвиг эритроцитометрической кривой влево. Увеличение процента микроцитов наблюдается также при наследственном микросфероцитозе, талассемии, свинцовом отравлении. При микроцитозе и сфероцитозе эритроцитометрическая кривая растанута и неправильна, сдвинута влево, в сторону меньших диаметров.

Увеличение числа макроцитов является признаком макроцитарной анемии, наблюдающейся при B₁₂-дефицитных и фолиеводефицитных состояниях, при которых их содержание может достигать 50 % и более, при этом в небольшом числе (1—3 %) находят 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, т.е. в сторону больших диаметров. Макроцитоз эритроцитов может наблюдаться независимо от анемии при алкоголизме, диффузных поражениях печени.

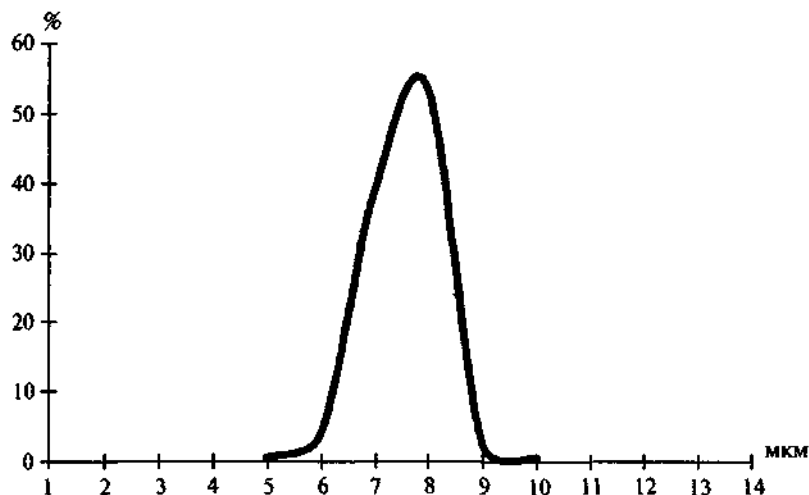


Рис. 1.1. Эритроцитометрическая кривая Прайс-Джонса в норме.

Гистограмма распределения эритроцитов по объему, 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 объема, чем при определении диаметра. Если кривая распределения диаметров эритроцитов симметрична, то распределение клеток по объему будет иметь сдвиг вправо, пропорционально коэффициенту вариации. Если кривая распределения диаметров полимодальна (имеет несколько пиков), то гистограмма распределения эритроцитов по объему может оказаться унимодальной (одновариантной), что является недостатком автоматизированного метода.

ПУНКТАТ КОСТНОГО МОЗГА

Миелограмма

Миелограмма — процентное соотношение клеточных элементов в мазках, приготовленных из пунктов 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) костного мозга с их производными зрелыми клетками крови. Показатели нормальной миелограммы приведены в табл. 1.34.

Т а б л и ц а 1.34. Миелограмма в норме [Соколов В.В., Грибова И.А., 1972]

Элементы костного мозга	Количество, %
Бласты	0,1—1,1
Миелобласты	0,2—1,7
Нейтрофилы:	
промиелоциты	1,0—4,1
миелоциты	7,0—12,2
метамиелоциты	8,0—15,0
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

Элементы костного мозга	Количество, %
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 соотношение	2,1—4,5
Количество миелокариоцитов в норме	$(41,6—195,0) \cdot 10^9/\text{л}$
Количество мегакариоцитов в норме	$(0,05—0,15) \cdot 10^9/\text{л}$, или 0,2—0,4 % костномозговых элементов

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

Костный мозг исследуют для подтверждения или установления диагноза различных форм гемобластозов и анемий. Миелограмму необходимо оценивать, сопоставляя ее с картиной периферической крови. Диагностическое значение имеет исследование костного мозга при поражении его лимфогранулематозом, туберкулезом, болезнью Гоше, Нимана—Пика, метастазами опухолей, висцеральным лейшманиозом. Это исследование широко используют в динамике для оценки эффективности проводимой терапии.

Для исследования костного мозга проводят пункцию грудины или подвздошной кости, из пунктата готовят мазки для цитологического анализа. При аспирации костного мозга всегда насасывание крови тем больше, чем больше получено аспирата. Обычно разведение пунктата периферической кровью не превышает 2,5 раза. Признаки большой степени разведения костного мозга периферической кровью следующие:

- бедность пунктата клеточными элементами;
- отсутствие мегакариоцитов;
- резкое увеличение лейкоэритробластического соотношения (при соотношении 20:1 и выше пунктат не исследуют);
- снижение индекса созревания нейтрофилов до 0,4—0,2;
- приближение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов и/или лимфоцитов к их числу в периферической крови.

При исследовании костного мозга определяют абсолютное содержание миелокариоцитов (ядерных элементов костного мозга), мегакариоцитов, подсчитывают процентное содержание элементов костного мозга.

Уменьшение содержания миелокариоцитов наблюдают при гипопластических процессах различной этиологии, воздействии на организм человека ионизирующего излучения, некоторых химических и лекарственных веществ и др. Особенно резко количество ядерных элементов снижается при апластических процессах. При развитии миелофиброза, миелосклероза костномозговой пунктат скуден и количество ядерных элементов в нем также снижено. При наличии между костномозговыми элементами синцитиальной связи (в частности, при миеломной болезни) пунктат получают с трудом, поэтому содержание ядерных элементов в пунктате может не соответствовать истинному количеству миелокариоцитов в костном мозге.

Высокое содержание миелокариоцитов наиболее выражено при лейкозах, B_{12} -дефицитных анемиях, гемолитических и постгеморрагических анемиях, т.е. при заболеваниях, сопровождающихся гиперплазией костного мозга.

Мегакариоциты и мегакариобласты встречаются в препаратах костного мозга в небольшом количестве, они располагаются по периферии препарата; процентное отношение их 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 может 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) может 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, системной красной волчанке.

Увеличение количества бластных клеток с появлением полиморфных уродливых форм на фоне клеточного или гиперклеточного костного мозга характерно для острых и хронических лейкозов.

Мегалобласты и мегалоциты различных генераций, крупные нейтрофильные миелоциты, метамиелоциты, гиперсегментированные нейтрофилы характерны для B_{12} -дефицитной и фолиеводефицитной анемий.

Увеличение количества миелоидных элементов, их зрелых и незрелых форм (реактивный костный мозг), вызывает интоксикации, острое воспаление, гнойные инфекции, шок, острую кровопотерю, туберкулез, злокачественные новообразования.

Промиелоцитарно-миелоцитарный костный мозг с уменьшением числа зрелых гранулоцитов на фоне клеточной или гиперклеточной реакции может вызывать 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.

Увеличенное количество моноцитонидных клеток находят при острых и хронических моноцитарных лейкозах, инфекционном мононуклеозе, хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях.

Повышение содержания атипичных мононуклеаров на фоне уменьшения зрелых миелокариоцитов может вызывать вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, аденовирус, грипп, вирусный гепатит, краснуха, корь и др.).

Увеличение количества лимфоидных элементов, появление голоядерных форм (тени Гумпрехта) при клеточном костном мозге могут давать лимфопролиферативные заболевания (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфосаркома).

Повышение содержания плазматических клеток с появлением их полиморфизма, двуядерных клеток, изменением окраски цитоплазмы могут вызывать плазмцитомы (плазмобластомы, а также реактивные состояния).

Увеличение количества эритрокариоцитов без нарушения созревания возможно при эритремии.

Увеличение содержания эритрокариоцитов и уменьшение лейкоэритробластического соотношения могут вызывать постгеморрагические анемии и большинство гемолитических анемий.

Уменьшение содержания эритрокариоцитов при снижении общего количества миелокариоцитов и небольшого (относительного) увеличения бластных клеток, лимфоцитов, плазмочитов наблюдается при гипоапластических процессах.

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, характеризуя состояние эритроидного ростка, представляет собой отношение процентного содержания нормобластов, содержащих гемоглобин (т.е. полихроматофильных и оксифильных), к общему процентному содержанию всех нормобластов. Уменьшение этого индекса отражает задержку гемоглобинизации, преобладание молодых базофильных форм (например, B_{12} -дефицитная анемия).

Индекс созревания эритрокариоцитов снижается при железодефицитных и иногда при гипопластических анемиях.

Индекс созревания нейтрофилов характеризует состояние гранулоцитарного роста. 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 костном мозге свидетельствует о задержке созревания нейтрофилов, при бедном костном мозге — о повышенном выходе зрелых клеток из костного мозга и истощении гранулоцитарного резерва [Соболева Т.Н. и др., 1994].

Увеличение индекса созревания нейтрофилов фиксируют 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, т.е. в нормальном костном мозге число белых клеток в 2—4 раза превышает красных. Увеличение индекса при богатом костном мозге ($>150 \cdot 10^9/\text{л}$) свидетельствует о гиперплазии лейкоцитарного роста (хронический лейкоз); при бедном пунктате ($< 80 \cdot 10^9/\text{л}$) — о редукции красного роста (апластическая анемия) или большой примеси периферической крови. Уменьшение индекса при богатом костном мозге свидетельствует о гиперплазии красного роста (гемолитическая анемия), при бедном пунктате — о преимущественной редукции гранулоцитарного роста (агранулоцитоз).

Лейкоэритробластическое соотношение уменьшается при гемолитических, железодефицитных, постгеморрагических, B_{12} -дефицитных анемиях.

Лейкоэритробластическое соотношение увеличивается при лейкозах и иногда при угнетении эритроидного роста при гипопластической анемии.

Костный мозг 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 трех ростков кроветворения (апластическая анемия) и с преимущественным нарушением эритропоэза при относительно сохраненном лейко- и тромбоцитопоезе (парциальная форма, красноклеточная аплазия).

Обычно заболевание развивается постепенно. Картина периферической крови характеризуется панцитопенией — анемией, чаще нормохромной, реже (20—22 %) — гиперхромной, тромбоцитопенией, лейкопенией — за счет снижения гранулоцитов с относительным лимфоцитозом [Романова А.Ф. и др., 1997].

В пунктате костного мозга при апластической анемии число миелокариоцитов (эритроцитарного и гранулоцитарного рядов) снижено вплоть до полного их исчезновения, с задержкой созревания этих клеток. Отмечают редукцию мегакариоцитопоеза. Наиболее выражено поражение эритроидного роста. В тяжелых случаях наблюдают значительное уменьшение содержания ядерных элементов с угнетением эритропоэза, гранулоцитопоеза и мегакариоцитопоеза, вплоть до полного опустошения 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 возможны «горячие карманы» кроветворения.

Иммунный агранулоцитоз

Иммунный агранулоцитоз — заболевание или синдром, при котором возникает преждевременное разрушение клеток гранулоцитарного ряда, вызванное антителами. В периферической крови при иммунном агранулоцитозе снижено количество лейкоцитов до $(2-1) \cdot 10^9/\text{л}$ с отсутствием гранулоцитов в лейкоцитарной формуле или с резким снижением их количества и явлениями повреждения (пикноз и распад ядер, токсогенная зернистость, вакуолизация). Базофилы отсутствуют, иногда выявляют эозинофилию. Количество эритроцитов,

тромбоцитов, гемоглобина не изменено, за исключением случаев присоединения иммунной гемолитической анемии или тромбоцитопении. В пунктате костного мозга при легких формах агранулоцитоза на фоне сохранившегося гранулоцитопоеза содержание зрелых гранулоцитов снижено. Эритропоез и мегакарицитопоез без изменений. При тяжелом течении агранулоцитоза содержание костномозговых элементов и гранулоцитов уменьшено. Созревание гранулоцитов на ранних стадиях нарушено, плазмоклеточная реакция выраженная. Присутствуют признаки угнетения эритропоеза и мегакарицитопоеза. В стадии восстановления резкое увеличение в пунктате костного мозга числа 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, но различающиеся по патогенезу. В возникновении лейкемоидных реакций этиологическую роль играют следующие факторы: вирусы, токсины тканевых гельминтов, продукты распада самих клеток крови при гемолизе и клеток опухолей, сепсис и др. При этом возможна гиперплазия кроветворных клеток при нормальных соотношениях элементов в костном мозге.

Лейкемоидные реакции могут быть односторонние, двух- и трехсторонние, миелоидного, эозинофильного, лимфотического, моноцитарного типа, 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, туберкулез), ионизирующая радиация, шок, экзогенные и эндогенные интоксикации (прием сульфаниламидных препаратов, лечение кортикостероидами, уремия, отравление угарным газом), лимфогранулематоз, метастазы злокачественной опухоли в костный мозг, острый гемолиз, острая кровопотеря.

В периферической крови 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 фиксируют резкое увеличение клеточности костного мозга с возрастанием лейкоэритробластического соотношения и 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 — трихинеллез, фасциолез, описторхоз, стронгилоидоз, лямблиоз, миграция личинок аскарид, амебиаз и др. Реже они встречаются при коллагенозах, аллергозах неясной этиологии, лимфогранулематозе, иммунодефицитных состояниях, эндокринопатиях.

При данном типе реакции в периферической крови высокий лейкоцитоз — до $(40—50) \cdot 10^9/\text{л}$ с высокой эозинофилией — 60—90 % за счет зрелых форм эозинофилов.

Исследование костного мозга позволяет провести дифференциальную диагностику этого типа 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 инфекционное заболевание, в основе которого лежит гиперплазия ретикулярной ткани, проявляющееся изменениями крови, реактивным лимфаденитом и увеличением селезенки.

В периферической крови нарастающий лейкоцитоз от $10 \cdot 10^9/\text{л}$ до $30 \cdot 10^9/\text{л}$ за счет увеличения количества лимфоцитов и моноцитов. Количество лимфоцитов достигает 50—70 %, моноцитов — от 10—12 до 30—40 %. Помимо этих клеток, могут выявляться плазматические

клетки, атипичные мононуклеары, патогномичные для данного заболевания. В период реконвалесценции появляется эозинофилия. Количество эритроцитов и гемоглобина обычно в пределах нормы и снижается только при инфекционном мононуклеозе, осложненном аутоиммунной гемолитической анемией.

В пунктате костного мозга на фоне нормальной клеточности небольшое увеличение содержания 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 от $(30-70) \cdot 10^9/\text{л}$ до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ за счет увеличения количества лимфоцитов до 70—80 %. В 30 % случаев обнаруживают эозинофилы (6—10 %), полисегментацию ядер нейтрофильных гранулоцитов. В миелограмме отсутствует лимфоидная метаплазия.

Симптоматический лимфоцитоз может быть симптомом таких инфекционных заболеваний, как брюшной тиф, паратифы, бруцеллез, висцеральный лейшманиоз и др.

Болезнь кошачьей царапины — острое инфекционное заболевание, возникающее после укуса или царапины кошки. В начале заболевания в периферической крови отмечается лейкопения, которая в период выраженных клинических проявлений сменяется умеренным лейкоцитозом — до $(12-16) \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом влево. У отдельных больных возможны лимфоцитоз до 45—60 %, лимфоидные элементы, напоминающие атипичные мононуклеары при инфекционном мононуклеозе. Миелограмму обычно не исследуют.

Острые лейкозы

Острый лейкоз — опухоль, состоящая из молодых недифференцированных кроветворных клеток, с обязательным началом в 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:

А. 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 %).

Б. Острые нелимфобластные лейкозы (ОнЛЛ), происходящие из миелоидных клеток-предшественниц (у детей они составляют 15 %, у взрослых 80 % от общего количества острых лейкозов).

Диагностика острых лейкозов

Постановка диагноза «Острый лейкоз» требует четкой морфологической верификации. Диагноз может быть установлен только морфологически — по обнаружению несомненно бластных клеток в костном мозге. Для диагностики острого лейкоза безусловно обязательно установление классической структуры ядра бластных клеток (нежно-хроматиновой — тонко-сетчатой с равномерным калибром и окраской нитей хроматина).

Изменения в периферической крови. Ценную информацию при всех гемобластозах в первую очередь дает цитоморфологическое изучение клеток периферической крови. При остром лейкозе всем элементам кроветворения свойственны глубокие патологические изменения. В большинстве случаев острого лейкоза развивается анемия. Анемия может быть нормохромной, гиперхромной, реже гипохромной и углубляется по мере прогрессирования заболевания (содержание Hb снижается до 60—20 г/л, а количество эритроцитов — до $1,5-1,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$). Другим характерным признаком острого лейкоза является тромбоцитопения (часто ниже критического уровня). Однако 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 вновь

возрастает. Общее количество лейкоцитов варьирует в широких пределах — от лейкопенических цифр до $100-300 \cdot 10^9/\text{л}$ (более высокие показатели фиксируют редко). Лейкоцитоз в момент первичной диагностики острого лейкоза наблюдается менее чем в $1/3$ случаев, обычно он сопровождается высоким процентом бластных клеток [Владимирская Е.Б. и др., 1998]. Значительно чаще при первичном исследовании крови количество лейкоцитов бывает в норме или обнаруживается лейкопения 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 катастрофических цифр ($0,2-0,3 \cdot 10^9/\text{л}$). Развитие цитопений (гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения) при остром лейкозе является следствием присущего этому заболеванию угнетения нормального кроветворения. Определенное значение в возникновении цитопений имеет аутоиммунный цитолитический механизм, который может осложнять течение любого лейкоза.

Начавшись как лейкопенический, острый лейкоз чаще сохраняет эту тенденцию на протяжении всего заболевания. Однако иногда приходится наблюдать смену лейкопении лейкоцитозом (у нелеченых больных по мере прогрессирования процесса), и наоборот (например, под влиянием цитостатической терапии). Для острого лейкоза характерно так называемое лейкоэмическое зияние: между клетками, составляющими морфологический субстрат болезни, и зрелыми лейкоцитами нет переходов.

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

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

В костном мозге в период манифестации острого лейкоза обычно преобладают бластные формы (более 60 %), как правило, отмечают резко суженный эритроцитарный росток и уменьшение числа мегакариоцитов с дегенеративным сдвигом в мегакариоцитограмме.

Диагностика цитопенических форм лейкоза затруднительна, так как картина крови часто напоминает таковую при апластической анемии и агранулоцитозе: анемия, лейкопения (гранулоцитопения и относительный лимфоцитоз). На основании костномозговой пункции ставится диагноз. Исключение составляет М7 (мегакариобластный) вариант острого лейкоза, при котором выраженное развитие фиброза костного мозга не позволяет получать полноценный пунктат (клеточность низкая, имеется большая примесь периферической крови). Важным диагностическим методом при данной форме острого лейкоза служит трепанобиопсия кости. Гистологическое исследование срезов кости помогает установить выраженную бластную гиперплазию костного мозга.

Диагноз острого лейкоза может быть поставлен в следующих случаях:

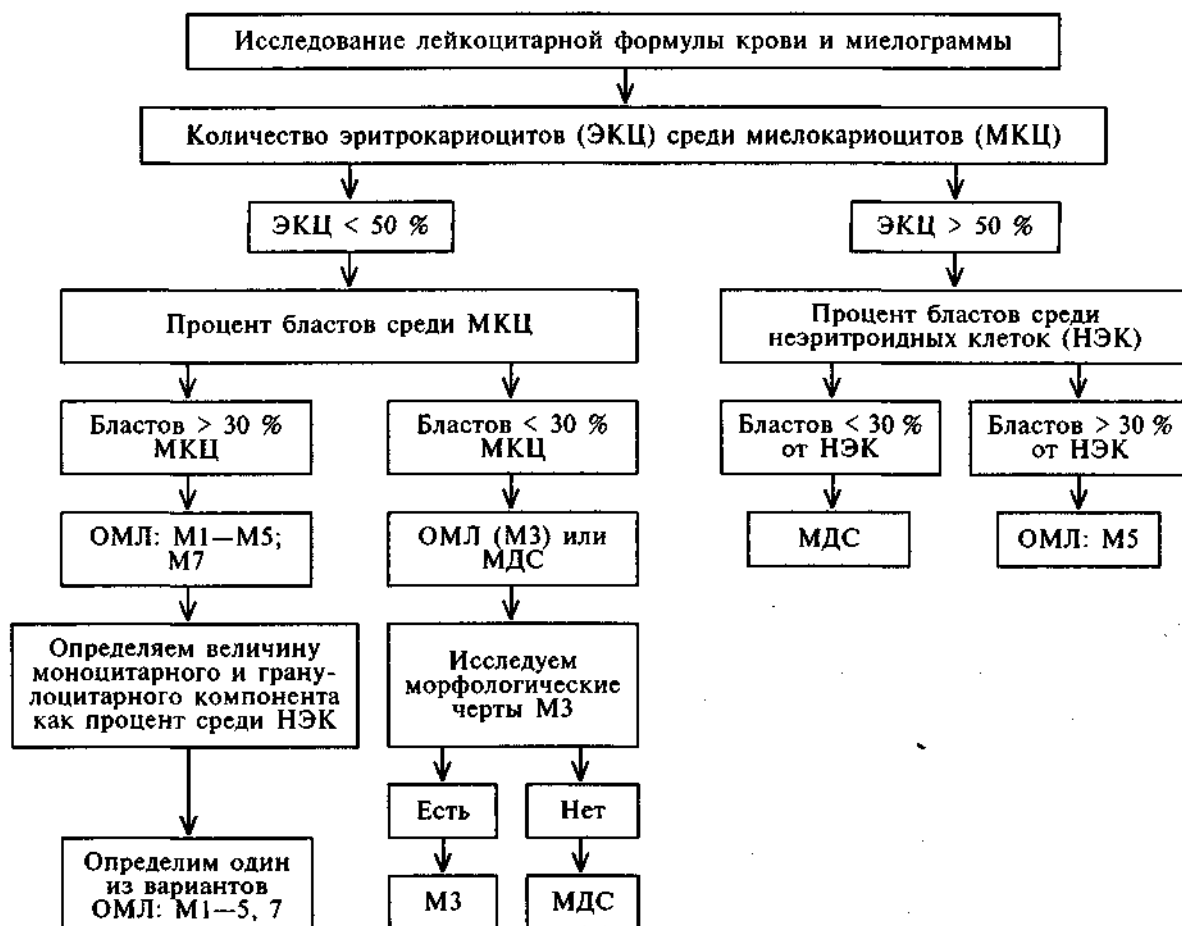
- когда бласты составляют не менее 30 % среди всех клеток костного мозга;
- если при преобладании в костном мозге эритрокариоцитов (более 50 %) бласты составляют не менее 30 % среди неэритроидных клеток (при остром эритромиелозе);
- когда в костном мозге преобладают морфологически характерные гипергранулярные атипичные промиелоциты (острый промиелоцитарный лейкоз).

В других, более редких, случаях обнаружение от 5 до 30 % миелоидных бластов среди всех клеток костного мозга позволяет говорить о диагнозе миелодиспластического синдрома (МДС), а именно о рефрактерной анемии с увеличенным содержанием бластов (ранее эту форму МДС называли малопрцентным острым лейкозом). При установлении лимфоидной природы бластных клеток приходится исключать злокачественную лимфому в стадии генерализации.

Трепанобиопсия костного мозга необходима при дифференциальном диагнозе острого лейкоза и лимфосаркомы. При ОЛЛ инфильтрация бластными клетками бывает диффузной, для лимфосаркомы более характерно гнездное расположение бластных клеток на фоне сохраненной гемопоэтической ткани.

Для идентификации той или иной формы при выявлении повышенного содержания бластных клеток в костном мозге можно использовать алгоритм диагностики острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и МДС, предлагаемый учеными ФАБ-группы (схема 1.1).

Схема 1.1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ (ОМЛ) И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (МДС)



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.

Изменения в спинномозговой жидкости. Спинномозговая пункция при остром лейкозе — обязательная диагностическая процедура. Цель этой манипуляции — раннее выявление, профилактика и лечение нейролейкоза. При манифестации острого лейкоза нейролейкоз выявляют в 3—5 % случаев, но обнаружение этого синдрома сразу же заставляет относить такого больного к группе высокого риска, что определяет выбор соответствующей программы лечения. Наличие в спинномозговой жидкости высокого уровня белка, цитоза более 5 клеток в 1 мкл позволяет предположить наличие нейролейкоза. Для окончательного установления диагноза готовят мазки и проводят морфологическое, цитохимическое и иммуноцитологическое изучение клеток.

Острые нелимфобластные лейкозы

В настоящее время широко распространена Франко-американо-британская (ФАБ) классификация острых лейкозов, основанная на морфологических и цитохимических признаках лейкозных бластов. Изучение природы бластов при нелимфобластных лейкозах свидетельствует об их миелоидном происхождении, при этом родоначальницей опухолевого клона всегда является кроветворная стволовая клетка, потомки которой выполняют редуцированную программу дифференцировки.

ФАБ-классификация острых нелимфобластных лейкозов

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 незритропоэтических 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 % незритропоэтических клеток. Палочки Ауэра, как правило, единичные, обычные. Миелоциты, метамиелоциты и гранулоциты могут быть выявлены в переменном количестве (более 10 %) и часто имеют ненормальную морфологию. Моноцитарные клетки составляют менее 20 % незритропоэтических клеток (НЭК).

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 $5 \cdot 10^9$ /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 $5,0 \cdot 10^9$ /л моноцитарных клеток. Промоноциты и моноциты отличаются отчетливой диффузной реакцией на наличие α -нафтилацетатэстеразы, ингибируемой NaF. Характерным признаком M4 является увеличение концентрации лизоцима в крови и моче более чем в 3 раза.

M5 — острый монобластный лейкоз. Бласты составляют более 30 % миелокариоцитов. В костном мозге среди НЭК 80 % и более — монобласты, промоноциты и моноциты. M5 по типу бластов разделяют на две формы:

M5a — монобласты составляют 80 % или более от всех бластов;

M5b — монобласты составляют менее 80 %, а остальные — промоноциты и моноциты, причем последние две формы клеток составляют в среднем 20 % бластов.

M6 — острый эритромиелоз. В костном мозге эритрокариоциты составляют более 50 % всех клеток и имеют морфологию с дольчатостью и фрагментацией ядра, многоядерностью, гигантскими формами. Бласты составляют более 30 % НЭК 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 наличие α -нафтилацетатэстеразы.

M7 — острый мегакариобластный лейкоз (введен 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 бывает миелофиброз.

Особенности отдельных форм острых нелимфобластных лейкозов

Острый миелобластный лейкоз с минимальной миелоидной дифференцировкой (M0) — бластных клеток в крови от 20 до 97 %, количество нейтрофилов варьирует от 2 до 60 %, лимфоцитов — от 0 до 75 % [Морозова В.Т., 1977]. В костном мозге может наблюдаться тотальная гиперплазия бластных элементов, редукция эритро- и мегакариоцитопоэза. Бластные клетки отличаются большим полиморфизмом, встречаются макро- и мезоформы 12—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 нелимфобластных лейкозов. Вместе с тем острый миеломонобластный лейкоз может быть представлен бластными клетками, принадлежащими к миелобластам и монобластам, однако при этой форме лейкоза бласты чаще имеют цитохимические признаки как моноцитарного, так и гранулоцитарного ряда.

Частота ремиссий при острых миело- и миелонобластном 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 выздоровление.

Острый промиелоцитарный лейкоз (М3). Клеточный субстрат этой формы лейкоза составляют бласты, характеризующиеся обильной азурофильной зернистостью и напоминающие промиелоциты. Размер бластов 15—20 нм, и они имеют большое эксцентрично расположенное ядро неправильной формы, иногда двудольное, нежной хроматиновой структуры. Нуклеола в ядре не всегда четко отграничена. Число бластных клеток, содержащих азурофильную зернистость, не менее 50 %. Считается, 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 костном мозге тотальная инфильтрация промиелоцитами. Число бластов в крови 40—85 % [Морозова В.Т., 1977]. Эритропоэз и мегакариопоэз резко угнетены.

Острый промиелоцитарный лейкоз встречается в 5—10 % случаев ОНЛЛ. Клиническая картина заболевания характеризуется выраженным геморрагическим синдромом, который появляется на фоне умеренной тромбоцитопении ($20-100 \cdot 10^9/\text{л}$). Развитие геморрагического синдрома обусловлено диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, а также высвобождением гепариноподобных веществ из лейкозных клеток. Прогноз и исходы лечения значительно улучшаются при введении в программу полихимиотерапии даунорубицина и ретиноевой кислоты.

Острый эритромиелоз (болезнь Ди Гульельмо, М6) — редкая форма лейкоза (5 % случаев от всех ОНЛЛ). Изменения в пункте костного мозга не отличаются от М2.

Картина крови в начале заболевания может быть алейкемической, но по мере развития болезни наступает лейкемизация: в кровь выходят эритрокарициты или бласты, или и те, и другие. Анемия обычно умеренно гиперхромная, в крови встречаются нормобласты, ретикулоциты составляют менее 1 %. Лейкопению и тромбоцитопению нередко выявляют уже в самом начале заболевания.

Острые лимфобластные лейкозы

Классификация ОЛЛ (табл. 1.35), разработанная ФАБ, основана на разделении лимфобластных лейкозов по морфологическим особенностям бластов на три типа: микро-лимфобласты (L1), менее дифференцированные клетки (L2), большие клетки, напоминающие иммунобласты, идентичные опухолевым клеткам при лимфоме Беркитта (L3).

Т а б л и ц а 1.35. Морфологические критерии ФАБ-классификации ОЛЛ

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

В костном мозге при остром лимфобластном лейкозе выраженная лимфатическая инфильтрация, с редуцированным эритро- и тромбоцитопоэзом. Основная масса клеток периферической крови и костного мозга характеризуется небольшим размером (9—14 нм) и округлой формой. Бласты более крупного размера имеют большое, расположенное в центре ядро с нежной хроматиновой структурой, занимающее почти весь объем клетки. В ядре определяется одна нуклеола. Цитоплазма имеет различную форму базофилии.

Большого практического значения разделение ОЛЛ на типы в соответствии с ФАБ-классификацией не имеет. Для определения прогноза и выбора оптимальной тактики лечения ОЛЛ более важное значение имеет фенотипическая классификация ОЛЛ, в основе которой лежат представления о стадиях дифференцировки нормальных Т- и В-лимфоцитов. В табл. 1.36 приведена классификация ОЛЛ, разработанная Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозией (EGIL).

Т а б л и ц а 1.36. Иммунологическая характеристика ОЛЛ (EGIL, 1995, по Байдуи Л.В., 1997)

ОЛЛ Т-линии: CD3+ цитоплазматический или мембранный (большинство случаев ТдТ+, HLA DR-, CD34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации)	
про-Т-ОЛЛ (Т1)	CD7+
пре-Т-ОЛЛ (Т2)	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
кортикальный Т-ОЛЛ (Т3)	CD1a+
зрелый Т-ОЛЛ (Т4)	CD3+ мембранный, CD1a-
ОЛЛ В-линии: CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22+ цитоплазматический (экспрессия не менее двух пан-В-клеточных маркеров; большинство случаев ТдТ+, HLA DR+, зрелый В-ОЛЛ, часто ТдТ-)	
про-В-ОЛЛ (В1)	нет экспрессии других маркеров
common-В-ОЛЛ (В2)	CD10+
пре-В-ОЛЛ (В3)	цитоплазматический IgM+
зрелый В-ОЛЛ (В4)	цитоплазматический или поверхностный К+ или L+

В соответствии с фенотипической классификацией выделяют четыре варианта Т-ОЛЛ. Все Т-ОЛЛ отличаются экспрессией в цитоплазме или на мембране Т-лимфоцитов CD3 антигена (+). Про-Т-ОЛЛ (Т1) вариант имеет, кроме цитоплазматического CD3, лишь один мембранный пан-Т-маркер — CD7. Пре-Т-ОЛЛ (Т2) обладают дополнительной экспрессией еще одного или двух пан-Т-маркеров — CD2 и CD5 при отсутствии на мембране CD1 и CD3 (см. также главу 7, раздел «Фенотипирование гемобластозов»).

Для В-лимфоцитов на всех стадиях дифференцировки характерна экспрессия антигенов — CD19, CD22 и CD79a, которые подтверждают принадлежность лейкозных бластов к В-линии. ОЛЛ из В-лимфоцитов (предшественников) характеризуется также постоянной и высокой экспрессией антигенов гистосовместимости второго класса (HLA DR) и терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (ТдТ). Выделение четырех фенотипических вариантов В-ОЛЛ основано на экспрессии определенных маркеров, приведенных 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 течение острого лейкоза можно выделить следующие клинические стадии (табл. 1.37).

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

Полная ремиссия — состояния, при которых в пунктатах костного мозга число бластных клеток не превышает 5 %, а лимфоидных (вместе с 5 % бластных) — 40 %. Показатели периферической крови близки к норме. Возможны лейкопения не менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопения не ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ при тенденции к увеличению числа гранулоцитов и тромбоцитов. Отсутствуют клинические признаки лейкоэмической инфильтрации печени, селезенки и других органов.

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

Рецидив острого лейкоза — состояния, при которых нарастает число бластных клеток в пунктате (более 5 %) и/или развитие внекостномозговых очагов кроветворения.

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

Т а б л и ц а 1.37. 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	Гемоглобин — 90 г/л Зрелые гранулоциты — $2,0 \cdot 10^9/л$ Тромбоциты — $50,0 \cdot 10^9/л$	Снижение количества бластных клеток по сравнению с исходными значениями
Отсутствие эффекта	Прогрессирование процесса или худшие результаты, чем при клинико-гематологическом улучшении		

Хронические лейкозы

Хронический миелолейкоз

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — опухоль, возникающая из полипотентной стволовой клетки, что обуславливает вовлечение в патологический процесс при этом заболевании клеточных элементов всех рядов гемопоэза. Это подтверждают не только наличие патогномичной для ХМЛ аномальной Ph¹-хромосомы почти во всех делящихся клетках миелопоэза (гранулоцитах, моноцитах, мегакариоцитах, эритрокариоцитах) при хроническом миелолейкозе (у 88—97 % больных), но и лимфобластные кризы с обнаружением Ph¹-хромосомы в бластных клетках.

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы:

- ▲ Медленная, или хроническая, фаза ХМЛ обычно продолжается около 3 лет.
- ▲ Фаза акселерации длится 1—1,5 года. При соответствующем лечении можно вернуть заболевание в хроническую фазу.
- ▲ Финальная фаза ХМЛ — 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 ХМЛ, является гранулоцитарный. Повышенная продукция мегакариоцитов и эритрокариоцитов менее выражена и встречается реже.

Данному виду лейкоза свойствен главным образом лейкемический вариант течения. В хронической фазе число лейкоцитов в периферической крови варьирует от $20,0$ до $500,0 \cdot 10^9/л$ с левым сдвигом лейкоцитарной формулы до миелоцитов, промиелоцитов и единичных миелобластов. Сумма промиелоцитов и миелобластов < 15 %. Важный гематологический признак, появляющийся уже на ранних этапах болезни, — увеличение содержания базофилов, а также эозинофилов различной степени зрелости (базофильно-эозинофильная ассоциация). Если уровень незрелых форм (миелоцитов, метамиелоцитов) невелик, например 10—15 % общего числа гранулоцитов, то необходимо провести дифференциальный диагноз с лейкомоидной реакцией миелоидного типа.

Хроническая фаза ХМЛ характеризуется гиперплазией костного мозга. Гранулоцитопозз выражен (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 эритропозз угнетается. Количество мегакариоцитов в начале заболевания в норме или даже повышено. Морфология гранулоцитов при ХМЛ имеет следующие особенности: часто наблюдается

либо обильная, либо очень скудная зернистость промиелоцитов и миелоцитов; цитоплазма миелоцитов нередко проявляет признаки незрелости, отличаясь базофилией; иногда имеется диспропорция в развитии ядра и цитоплазмы; очень характерен анизоцитоз. Созревание клеток гранулопоэза нормальное. Резко снижено содержание щелочной фосфатазы в большинстве зрелых лейкоцитов. Анемия не является характерным признаком в I фазе развития заболевания и в большинстве случаев появляется при прогрессировании процесса. Однако иногда уже с самого начала отмечают субнормальные показатели содержания гемоглобина. Анемия нормоцитарная и нормохромная. В происхождении анемии нельзя исключить влияния гиперплазированной селезенки, а также скрыто протекающего гемолиза. Количество тромбоцитов в норме или чаще повышено на протяжении большего периода заболевания, тромбоцитопения наступает в финальной фазе или в результате лечения химиопрепаратами. Мегакариоциты малодольчатые до одноядерных микроформ, их число увеличено.

Фаза акселерации ХМЛ характеризуется тем, что с помощью прежней терапии уже не удается поддерживать стабильными клинико-гематологические показатели: появляется тенденция к постепенному увеличению числа лейкоцитов; снижаясь при увеличении дозы лечебного препарата, лейкоцитоз очень быстро нарастает при ее уменьшении. Увеличивается процент миелоцитов и метамиелоцитов в крови, иногда появляются единичные промиелоциты и бластные клетки, нередко гипертромбоцитоз (число тромбоцитов может возрастать до $1500-2000 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше).

В финальной фазе ХМЛ приобретает черты злокачественной опухоли — моноклоновая опухоль превращается в поликлоновую: возникает новая клеточная популяция (бластные элементы или большое число базофилов, моноцитов), которая постепенно приобретает черты все большего атипизма (увеличение размера и уродливость ядер), происходят угнетение функционально нормальных ростков кроветворения, выход патологического кроветворения за пределы 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: $>20\%$ бластов в крови и костном мозге, бласты + промиелоциты — $>30\%$ в периферической крови и $>50\%$ в костном мозге. Клиническая картина заболевания носит черты острого лейкоза. Развиваются глубокая анемия, тромбоцитопения. Снижается число мегакариоцитов в костном мозге. В периферической крови в большом количестве бластные клетки, в основном атипичной формы миелобласты, но могут быть и монобласты, эритронормобласты, недифференцируемые бласты и даже лимфобласты. Принадлежность клеток к тому или иному ряду устанавливают методом иммунофенотипирования, около $\frac{1}{3}$ кризов — лимфобластные.

Редко встречающиеся Ph^1 -негативные (ювенильные) формы ХМЛ имеют аналогичную симптоматику, но отличаются более тяжелым и быстро прогрессирующим течением, наличием выраженного моноцитарного компонента.

Характерны спленомегалия, экстрамедуллярные лейкоэмические инфильтраты.

Факторы неблагоприятного прогноза: бласты в периферической крови $>1\%$, в костном мозге $>5\%$; базофилы + эозинофилы в периферической крови $>15\%$; увеличение селезенки >6 см ниже реберной дуги; тромбоциты $>700 \cdot 10^9/\text{л}$; возраст >45 лет; абберация кариотипа (кроме Ph^1 -хромосомы). Важнейшие факторы прогноза — рост бластов в периферической крови и спленомегалия.

Сублейкемический миелоз

Сублейкемический миелоз, миелофиброз, остеомиелосклероз, остеомиелофиброз — 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, иногда до нескольких тысяч ($\cdot 10^9/\text{л}$), повышение содержания гемоглобина и эритроцитов (эритремическая фаза болезни). В дальнейшем показатели красной крови снижаются, возникает анемия чаще нормохромного типа. Для миелофиброза характерны значительное увеличение селезенки, невысокий нейтрофильный лейкоцитоз (до $30,0 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом в лейкоцитарной формуле влево до миелоцитов и промиелоцитов и повышением процента базофилов. Костный мозг в начале заболевания клеточный, затем беднеет. Выявляют фиброз, иногда — элементы костной ткани. Наиболее показательна трепанобиопсия.

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

Эритремия

Эритремия (истинная полицитемия) представляет собой опухоль кроветворной ткани с относительно доброкачественным течением. Нарушение кроветворения происходит на уровне клетки-предшественницы миелопоэза. Основной субстрат опухоли — зрелые эритроциты, но при гиперплазии всех трех ростков кроветворения возможно повышение содержания гранулоцитов и тромбоцитов.

Эритремия характеризуется тотальной гиперплазией клеточных элементов костного мозга, особенно эритроцитарного ростка. Способность дифференцировки до зрелых форм сохраняется. В периферической крови панцитоз — увеличение показателей красной крови в сочетании с лейкоцитозом (нейтрофилезом) и тромбоцитозом. Степень увеличения показателей красной крови зависит от продолжительности заболевания. Повышается содержание гемоглобина (обычно в пределах 180—220 г/л) и эритроцитов ($6,8—8,0 \cdot 10^{12}/л$), сопровождающееся нарастанием показателя гематокрита, вязкости крови и уменьшением СОЭ вплоть до полного прекращения оседания, нарушением реологии, замедлением кровотока, стазами. Число лейкоцитов обычно возрастает до $9,0—15,0 \cdot 10^9/л$, в отдельных случаях (главным образом при наличии миелоидной метаплазии селезенки) лейкоцитоз может достигать довольно высокого уровня ($50,0 \cdot 10^9/л$ и выше). Лейкоцитарная формула часто характеризуется нейтрофилезом и палочкоядерным сдвигом, иногда небольшой эозинофилией. Количество тромбоцитов также увеличивается, в некоторых случаях весьма значительно (свыше $1000 \cdot 10^9/л$). Эритремия с высоким тромбоцитозом протекает более тяжело, чаще дает сосудистые осложнения. В развернутой картине болезни, особенно при вступлении в стадию миелоидной метаплазии селезенки, фиксируют качественные изменения в клетках красного и белого рядов: полихромазию, анизоцитоз, базофильную пунктацию эритроцитов, нормобластоз и токсическую зернистость нейтрофилов. Стернальная пункция при эритремии не дает полного представления об интенсивности кроветворения, поскольку пунктат оказывается сильно разведенным периферической кровью. Лейкоэритробластическое отношение за счет преимущественного увеличения эритроцитарного ростка снижается, возрастает количество мегакариоцитов. Более ценен метод трепанобиопсии кости, позволяющий выявить типичное для этого заболевания уменьшение жировой ткани, гиперплазию всех трех ростков (панмиелоз), значительное увеличение размера мегакариоцитов и повышенную отшнуровку пластинок. 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, пролимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз принято рассматривать как отдельные морфологические и клинико-патологические единицы, требующие различных терапевтических подходов.

Хронический лимфолейкоз, наиболее часто встречающаяся 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 (около 95 %), реже Т-лимфоцитов. Особенностью лимфоцитов являются их функциональная неполноценность, нарушение механизма антителообразования, что способствует возникновению различных инфекционных осложнений.

Хронический лимфолейкоз неоднороден. 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); смешанно-клеточный (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 у Т-клеточных форм хронического лимфолейкоза течение более агрессивное и они трудно поддаются лечению.

Наиболее характерный вариант течения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) — лейкоэмический (число лейкоцитов от $10,0$ до $150,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Однако в ряде случаев ХЛЛ, доказанный стеральной пункцией, от начала и до конца болезни протекает с лейкопенией ($1,5$ — $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$). При развернутой картине лимфолейкоза содержание лимфоцитов доходит до 80 % и даже 99 % (при более тяжелом 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 ХЛЛ 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 антител против собственных эритроцитов. Тромбоцитопения обычно появляется тогда, когда в 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 костного мозга преобладают лимфоциты, содержание гранулоцитов и эритронормобластов резко снижено. В тяжелых случаях уже с самого начала болезни костный мозг содержит до 50—60 % лимфоцитов. В более поздних стадиях, а также в терминальной фазе болезни тотальная лимфатическая метастазия 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. Признаки опухолевой прогрессии с выходом патологических клеток из-под контроля цитостатических препаратов могут не наблюдаться на протяжении всей болезни. Терминальный бластный криз развивается редко (в 1—4 % случаев), чаще отмечается выраженный опухолевый рост лимфатических узлов (но и этот переход сравнительно редок при ХЛЛ). Терминальная стадия характеризуется инфекционными осложнениями, иммунным истощением, геморрагическим синдромом и анемией.

При Т-клеточном варианте ХЛЛ лейкоэмические лимфоциты имеют полиморфные уродливые ядра, грубый хроматин, в некоторых клетках крупные азурофильные гранулы. Такие клетки при цитохимическом исследовании характеризуются высокой активностью кислой фосфатазы, альфа-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 возможно и доброкачественное.

Предложено несколько классификаций хронического лимфолейкоза по стадиям развития заболевания. В классификации RAI (1975) выделяют нулевую стадию только с лимфоцитозом в крови и костном мозге, и последующие 4 стадии, отражающие распространение процесса по лимфатическим узлам, селезенке 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 $>15,0 \cdot 10^9/\text{л}$, 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 лимфатических узлов — или без стадии I или II с анемией ($\text{Hb} < 110$ г/л).

Стадия IV. Стадия 0 с или без стадии I, II, III, с тромбоцитопенией (тромбоциты $< 100,0 \cdot 10^9/\text{л}$).

По Международной системе [Binet et al., 1981] хронический лимфолейкоз делится на стадии А, В и С. Первые две стадии соответствуют процессу, распространенному по трем (А) и более (В) лимфатическим полям — лимфатические узлы всех периферических групп, селезенка, печень, а третья (С) — процессу с цитопенией (анемия, тромбоцитопения).

Международная классификация хронического лимфолейкоза

- А.** Лимфоцитоз в периферической крови $>4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, в костном мозге $>40\%$. Гемоглобин 100 г/л , тромбоциты $>100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, распространение процесса — до двух регионов увеличенных лимфатических узлов (шейные, подмышечные, паховые, печень, селезенка).
- В.** Гемоглобин $>100\text{ г/л}$, тромбоциты $>100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, распространение процесса — более трех областей увеличенных лимфатических узлов.
- С.** Гемоглобин $< 100\text{ г/л}$ и/или тромбоциты $< 100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, независимо от регионов увеличенных лимфатических узлов.

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-ХЛЛ. У 20—25 % больных клетки имеют Т-клеточный фенотип, в таких случаях заболевание протекает более тяжело, с выраженным лейкоцитозом, быстро прогрессирует, терапия малоэффективна.

Для волосатоклеточного лейкоза характерны анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Сублейкемические, и особенно лейкемические, формы встречаются редко. В периферической крови увеличено количество лимфоцитов, среди которых встречаются клетки с отростчатой, ворсистой цитоплазмой («волосатые»), дающие высокую активность кислой фосфатазы, неингибирующейся тартратом натрия. В пунктате костного мозга лимфоидная пролиферация. Заболевание течет медленно, часто наблюдаются инфекционные осложнения. Лейкемические клетки при волосатоклеточном лейкозе в большинстве случаев относятся к В-фенотипу, в отдельных случаях они несут маркеры В- и Т-клеток.

Глава 2

ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитохимическое исследование клеток крови и пунктатов костного мозга основано на способности некоторых веществ и ферментов, участвующих в клеточном метаболизме, вступать в реакцию с определенными красителями и давать специфическое окрашивание. Наличие или отсутствие в клетке исследуемого вещества, степень активности того или иного фермента позволяют сделать определенные диагностические выводы о принадлежности клеток к тому или иному ростку. Наиболее широкое применение цитохимические исследования клеток крови находят в гематологической практике, и прежде всего для дифференциации различных форм острого лейкоза.

Цитохимическая характеристика клеток крови и костного мозга в норме

Цитохимическая характеристика элементов гемопоэза может быть проведена начиная со стадии морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток (эритробласта, миелобласта, монобласта, лимфобласта). При этом, при описании химических и энзимо-химических особенностей этого и других классов кроветворных клеток, предпочтение должно быть отдано реакциям, которые могут иметь диагностическое или дифференциально-диагностическое значение.

Уже в первой морфологически распознаваемой клетке гранулопоэза — миелобласте обнаруживаются все цитохимические признаки, свойственные этому ряду. В цитоплазме миелобластов выявляется положительная реакция при определении активности пероксидазы и хлорацетатэстеразы. При проведении PAS-реакции наблюдается диффузное окрашивание цитоплазмы, а при окраске суданом черным В — умеренная суданофилия. В этих же клетках отмечается активность кислой фосфатазы, при выявлении которой интенсивность диффузной окраски цитоплазмы колеблется от слабой до умеренной. Как и во всех пролиферирующих клетках гранулоцитарного ряда, в миелобластах не выявляется активность щелочной фосфатазы. Реакция при определении активности неспецифической эстеразы — слабо положительная, не ингибируется фторидом натрия.

Как правило, активность разных ферментных систем, содержание гликогена и липидов увеличиваются по мере созревания клеточных элементов гранулоцитопоэза.

Нейтрофильные, эозинофильные и базофильные гранулоциты отличаются по ряду цитохимических признаков. В нейтрофильных палочко- и сегментоядерных лейкоцитах гликоген выявляется в виде отдельных гранул вишневого цвета, выполняющих цитоплазму, или диффузной интенсивной окраски. В эозинофильных лейкоцитах гликоген располагается между специфическими гранулами, которые остаются неокрашенными. В базофильных гранулоцитах положительная PAS-реакция после предварительной обработки мазков амилазой сохраняется. Гранулы нейтрофильных лейкоцитов окрашиваются суданом черным В в темно-серый или черный цвет. В зрелых эозинофильных гранулоцитах центральная часть суданотрицательная, она окрашивается в желто-коричневый цвет, а периферия — суданоположительная. В эозинофильных миелоцитах, метамиелоцитах, палочко- и сегментоядерных лейкоцитах активность пероксидазы и кислой фосфатазы выше, чем в соответствующих нейтрофильных клетках, но зато совершенно не выявляется активность хлорацетатэстеразы и щелочной фосфатазы, которая в норме обнаруживается в 18—54 % зрелых нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и костного мозга. В базофильных лейкоцитах также не выявляется активность этих ферментов и пероксидазы. Нейтрофильные, эозинофильные и

базофильные гранулоциты проявляют слабую или умеренную эстеразную активность при использовании в качестве субстрата α -нафтилацетата и нафтол-AS-ацетата.

В клетках мегакариоцитарного ряда с помощью PAS-реакции выявляются многочисленные гранулы, окрашенные в вишнево-фиолетовый цвет. Столь же выраженную реакцию дают и тромбоциты. Контрольный тест с амилазой указывает на то, что определяемое вещество является гликогеном. При окраске суданом черным В липиды в мегакариоцитах не обнаруживаются. Реакции на пероксидазу, хлорацетатэстеразу и щелочную фосфатазу дают отрицательные результаты. Активность кислой фосфатазы, определяемая методом одновременного азосочетания, в клетках мегакариоцитарного ряда и тромбоцитах умеренная; она полностью подавляется при добавлении в инкубационную среду 0,05 М виннокислого калия-натрия. Приблизительно такой же уровень активности в мегакариоцитах неспецифической эстеразы, чувствительной к действию натрия фторида.

Наиболее характерным признаком моноцитов, как и всех клеток системы мононуклеарных фагоцитов, отличающим их от клеток остальных ростков кроветворения, является высокая активность неспецифической эстеразы, которая эффективно ингибируется при добавлении в инкубационную среду натрия фторида в концентрации 1,5 мг/мл (0,03М). В то же время этот ингибитор не оказывает влияния на более слабую активность этого фермента в других кроветворных клетках. В моноцитах крови умеренная и выраженная активность кислой фосфатазы, которая ингибируется ионами тартрата (виннокислого калия-натрия). По своей значимости в идентификации клеток системы мононуклеарных фагоцитов методика определения активности кислой фосфатазы приближается к маркерной реакции на неспецифическую эстеразу. В большей части моноцитов периферической крови выявляют активность пероксидазы, уровень которой значительно ниже, чем в наиболее молодых клетках гранулоцитарного ряда. Для большей надежности можно использовать реакцию на выявление нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы. При этом в молодых и незрелых клетках нейтрофильного ряда всегда фиксируют окрашивание цитоплазмы разной степени, а в моноцитах реакция всегда отрицательная [Глузман Д.Ф., 1978]. В моноцитах также незначительное количество липидов и гликогена. По степени суданофилии моноциты значительно уступают клеткам гранулоцитарного ряда. При PAS-реакции в цитоплазме моноцитов наблюдают диффузное окрашивание или отложение мелких гранул по периферии клетки. Интенсивность окраски ниже, чем в зрелых гранулоцитах. Многие авторы указывают на выраженную цитохимическую гетерогенность этой группы клеток периферической крови [Глузман Д.Ф., 1978; Jansa, Rapousek, 1971; Kaplow, 1975].

Лимфоциты — самые «бедные» в цитохимическом отношении клетки. Небольшая часть этих клеток содержит лишь выявляемые цитохимически гликоген (2—30 %), кислую фосфатазу и кислую α -нафтилацетатэстеразу. В них никогда не определяется активность пероксидазы и нет липидов. Вместе с тем положительная реакция на кислую фосфатазу и кислую α -нафтилацетатэстеразу и тип реакции на эти ферменты позволяют разграничить различные виды лимфоцитов.

При цитохимическом исследовании чаще пользуются полуколичественной оценкой результатов, используя принцип Астальди, основанный на выявлении различной степени интенсивности специфической окраски. В зависимости от нее исследуемые клетки делят на 4 группы: с отрицательной реакцией (—), слабоположительной (+), положительной (++) и резко положительной (+++). Для количественного выражения результатов подсчитывают 100 клеток определенного вида, дифференцируя их по степени интенсивности окраски, затем число клеток с одинаковой интенсивностью окраски суммируют и вычитают количество клеток без окраски, результат выражают в процентах. Например, при исследовании активности миелопероксидазы в нейтрофилах из 100 просмотренных клеток: в 2 — активность фермента не выявлена (—); в 3 — специфическая окраска была слабой (+); в 20 — более интенсивной (++) и в 75 — резко положительной (+++). Результат определения активности миелопероксидазы в нейтрофилах в таком случае составит: $(3 + 20 + 75) - 2 = 98 \%$.

Результат можно выразить в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) по L. Kaplow (1955). Для количественного выражения результатов подсчитывают 100 клеток определенного вида, дифференцируя их по степени интенсивности окраски, затем число клеток с одинаковой интенсивностью окраски умножают на соответствующее данной группе число плюсов, сумму этих произведений делят на 100, что и составляет СЦК. Например, при исследовании активности миелопероксидазы в нейтрофилах из 100 просмотренных клеток: в 2 активность фермента не выявлена (—); в 3 специфическая окраска была слабой (+); в 20 более интенсивной (++) и в 75 резко положительной (+++). СЦК для одной клетки в таком случае составит:

$$(2 \cdot 0) + (3 \cdot 1) + (20 \cdot 2) + (75 \cdot 3) : 100 = 2,68.$$

Нормы для всех цитохимических показателей клеток необходимо разрабатывать каждой лаборатории отдельно. Это обусловлено наличием различных реактивов и степенью их чистоты.

Активность миелопероксидазы

Активность миелопероксидазы выявляют в клетках гранулоцитарного ряда, нейтрофилах и эозинофилах, начиная с некоторых миелобластов до сегментоядерных клеток, в виде гранул, заполняющих цитоплазму (табл. 2.1).

Т а б л и ц а 2.1. Активность миелопероксидазы в норме [Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	Активность, %	СЦК
Миелобласты		1,04–1,20
Миелоциты		1,72–1,84
Зрелые гранулоциты:		
— костного мозга	90–95	2,0–2,8
— крови	96–100	2,14–2,92
Из них:		
(+)	5–7	
(++)	60–90	
(+++)	3–16	
Моноциты крови	83–88	
Лимфоциты:		
— костного мозга	0	0
— крови	0	0

В базофильных промиелоцитах и миелоцитах активность миелопероксидазы, как правило, высокая, но выражена слабее в метамиелоцитах и почти отрицательная в зрелых базофилах. Сравнительно слабую по интенсивности положительную реакцию наблюдают в различном проценте моноцитов в виде немногочисленных рассеянных гранул (табл. 2.2). Эритроциты, лимфоциты и мегакарициты реагируют отрицательно.

Т а б л и ц а 2.2. Активность миелопероксидазы при различных формах лейкозов в бластах [Margmont A.M. et al., 1981]

FAB-классификация лейкозов	Миелопероксидазная активность
M0 (острый недифференцированный лейкоз)	Отрицательная
M1 (острый миелобластный лейкоз без созревания)	Положительная
M2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	То же
M3 (острый промиелоцитарный лейкоз)	» »
M4 (острый миеломонобластный лейкоз)	» »
M5 (острый монобластный лейкоз)	Может быть положительная
M6 (острый эритромиелоз)	Положительная
M7 (острый мегакариобластный лейкоз)	Отрицательная
Острый лимфобластный лейкоз	То же

Определение активности миелопероксидазы дает возможность дифференцировать миелобласты и моноцитарные предшественники от лимфобластов, всегда отрицательных в этой реакции, тогда как миелобласты и монобласты содержат гранулы миелопероксидазы. В миелобластах могут присутствовать пероксидазоположительные палочки Ауэра. В комплексе с другими цитохимическими методами активность миелопероксидазы определяют для того, чтобы объективно установить происхождение недифференцируемых при обычном исследовании клеток при различных вариантах острого лейкоза (табл. 2.3).

Т а б л и ц а 2.3. Активность миелопероксидазы в нейтрофильных клетках при различных заболеваниях

Высокая активность	Снижение активности
Нелеченый хронический миелолейкоз Острый миеломонобластный лейкоз Острый эритромиелоз Острый промиелоцитарный лейкоз	Инфекционные лейкоцитозы Болезнь Ходжкина Некоторые метастазирующие опухоли Инфаркт миокарда Ревматизм, туберкулез Острый монобластный лейкоз Терминальная стадия хронического миелолейкоза

Активность щелочной фосфатазы

Щелочная фосфатаза содержится в 18—54 % зрелых нейтрофильных лейкоцитов. Лимфоциты, моноциты, эритроциты и тромбоциты почти всегда дают отрицательную активность фермента, иногда в отдельных тромбоцитах слабо положительная окраска, и единичные лимфоциты (меньше чем в 1 % случаев) дают слабое или умеренное окрашивание цитоплазмы. Активность щелочной фосфатазы в норме представлена в табл. 2.4.

Т а б л и ц а 2.4. Активность щелочной фосфатазы в норме [Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	СЦК
Зрелые гранулоциты:	
— костного мозга	0,87—1,05
— крови	1,08—1,16
Миелобласты	0
Миелоциты	0
Лимфоциты:	
— костного мозга	0
— крови	0
Моноциты крови	0

Щелочная фосфатаза относится к группе гидролитических ферментов с оптимумом действия при pH 9,6, осуществляя гидролиз однозамещенных эфиров ортофосфата.

Наибольшее клиническое значение исследование активности фермента имеет в дифференциальной диагностике миелопролиферативных заболеваний. Так, при эссенциальной полицитемии активность щелочной фосфатазы нейтрофилов повышена, а при симптоматическом эритроцитозе снижена. Однако нужно учитывать, что при симптоматическом эритроцитозе, сочетающемся с воспалительным процессом, активность щелочной фосфатазы повышается. Важное значение изучение активности щелочной фосфатазы имеет в дифференциальной диагностике хронического миелолейкоза и лейкемоидных реакций, а также хронического миелолейкоза и миелофиброза. При лейкемоидных реакциях и миелофиброзе активность фермента повышена, а при типичном Ph-положительном хроническом миелолейкозе всегда снижена. Активность щелочной фосфатазы при различных заболеваниях представлена в табл. 2.5.

Т а б л и ц а 2.5. Активность щелочной фосфатазы в сегментоядерных нейтрофилах крови при различных заболеваниях

Высокая активность	Снижение активности
Терминальная стадия хронического миелолейкоза Бластный криз при хроническом миелолейкозе	Хронический миелолейкоз Острый миелобластный лейкоз

Высокая активность	Снижение активности
Мieloфиброз Истинная полицитемия Лейкемоидные реакции Воспалительный лейкоцитоз Болезнь Ходжкина в период обострения Апластическая анемия Карциноматоз	Эритромиелоз Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Сидеробластная анемия Вирусные инфекции Лучевая болезнь

Обычно в нормальных пределах находятся показатели щелочной фосфатазы при всех вариантах неходжкинской лимфомы, хроническом миеломоноцитарном лейкозе и при большинстве анемий вследствие дефицита железа или гемолиза, но не при вторичных анемиях, наблюдаемых при лейкозах и болезни Ходжкина.

Активность кислой фосфатазы

Кислую фосфатазу обнаруживают во всех клетках крови; локализацию связывают с лизосомами цитоплазмы клеток. В зависимости от типа клеток и их физиологического состояния кислая фосфатаза участвует в процессах либо синтеза и клеточной дифференцировки, либо фагоцитоза, пиноцитоза и лизиса. По мере созревания клеток нейтрофильного и эозинофильного рядов активность кислой фосфатазы в них снижается. Зрелые нейтрофилы и эозинофилы либо обладают низкой ферментативной активностью, либо ее лишены. Высокая активность фермента характерна для Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов (табл. 2.6).

Т а б л и ц а 2.6. Активность кислой фосфатазы в норме
[Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	СЦК
Зрелые гранулоциты:	
— костного мозга	0,66—0,90
— крови	0,83—0,89
Миелобласты	0,37—0,47
Миелоциты	0,89—0,95
Лимфоциты:	
— костного мозга	1,22—1,30
— крови	1,35—1,41

Плазматические клетки дают интенсивную реакцию на кислую фосфатазу в области аппарата Гольджи и в перинуклеарной зоне. Эритробласты и ретикулоциты обладают ферментативной активностью, а эритроциты ее утрачивают. Тромбоциты и мегакарициты дают сильноположительную реакцию на кислую фосфатазу, существенно не изменяющуюся при заболеваниях. Наибольшее клиническое значение активность фермента имеет в дифференциальной диагностике гемобластозов. Высокую активность кислой фосфатазы обнаруживают в опухолевых клетках при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (гранулярное расположение в бластах), волосатоклеточном лейкозе, при М4- и М5-лейкозах (в монобластах), а также при активации клеточного иммунитета (вирусные инфекции, аллергия, аутоиммунные заболевания, опухоли). Активность кислой фосфатазы снижается при В-клеточном хроническом лимфолейкозе, В-лимфомах.

Активность альфа-нафтилацетатэстеразы

Альфа-нафтилацетатэстеразу, или неспецифическую эстеразу, обнаруживают почти во всех клетках миелоидного ряда начиная с миелобласта. Выявляют ферментативную активность в лимфоцитах и ядерных клетках красного ряда, особенно на ранних стадиях созревания. Самую интенсивную реакцию на альфа-нафтилацетатэстеразу дают моноциты и их предшественники, а также ретикулярные клетки. Активность фермента в норме представлена в табл. 2.7.

Т а б л и ц а 2.7. Активность альфа-нафтилацетатэстеразы в норме [Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	Активность, %	СЦК
Зрелые гранулоциты:		
— костного мозга	8—12	0,33—0,39
— крови	12—14	0,42—0,46
Миелобласты	5—8	0,24—0,28
Миелоциты	12—14	0,42—0,46
Лимфоциты:		
— костного мозга	23—25	0,71—0,93
— крови	17,6—18,4	0,59—0,69
Моноциты крови	30—45	0,94—0,96

Наибольшее клиническое значение активность фермента имеет в дифференциальной диагностике гемобластозов. Определение альфа-нафтилацетатэстеразы специфично для моноцитов и позволяет их идентифицировать. Кроме того, неспецифической эстеразой богаты бластные клетки при остром промиелоцитарном лейкозе. Альфа-нафтилацетатэстераза активна также в эритроидных, лимфатических клетках и мегакариоцитах.

Активность альфа-нафтилацетатэстеразы с фторидом натрия

Эстераза клеток моноцитарной линии легко подавляется фторидом натрия в концентрации 1,5 мг/мл. Этот феномен позволяет отличить моноциты, их предшественники и патологически измененные формы от сходных по морфологии клеток, обладающих активностью неспецифической эстеразы. Реакция на альфа-нафтилацетатэстеразу особенно ярко выражена у молодых клеток моноцитарного ряда. Она имеет важное диагностическое значение при остром монобластном лейкозе. Характерна следующая основная отличительная особенность: при остром монобластном лейкозе неспецифическая эстераза подавляется фторидом натрия, что позволяет отдифференцировать эту форму лейкоза от других форм, обладающих активностью неспецифической эстеразы.

Активность кислой альфа-нафтилацетатэстеразы

В цитоплазме лимфоцитов, по мнению большинства исследователей, в цитоплазме преимущественно Т-лимфоцитов, активность фермента выявляется в виде темно-красных гранул, в нейтрофилах и моноцитах — в виде диффузной окраски. СЦК лимфоцитов равен 0,53—0,61. Активность фермента увеличивается при удлинении времени инкубации при окраске мазков. Фермент локализуется главным образом в лизосомах цитоплазмы клеток и участвует в гидролизе алифатических эфиров.

Выявление кислой альфа-нафтилацетатэстеразы используют для ориентировочной идентификации Т-лимфоцитов и опухолевых пролифератов из этих клеток. Активность этого фермента зависит от зрелости клеток: самая высокая активность определяется в наиболее молодых Т-лимфоцитах. Продукт реакции — глобулярный в Т-клетках периферической крови и мелкогранулярный в Т-лимфоцитах лимфатических узлов. Мелкогранулярная реак-

ция на кислую альфа-нафтилацетатэстеразу свойственна также В- и 0-лимфоцитам периферической крови. Изменения активности кислой альфа-нафтилацетатэстеразы при различных заболеваниях представлены в табл. 2.8.

Т а б л и ц а 2.8. Активность кислой альфа-нафтилацетатэстеразы при различных заболеваниях

Высокая активность	Снижение активности
Острый и хронический лимфолейкоз (Т-клеточный вариант) Различные варианты Т-клеточных пролифераций	Острый и хронический лимфолейкоз (В-клеточный вариант)

Активность нафтол-AS-ацетатэстеразы

Так же как и альфа-нафтилацетатэстераза, нафтол-AS-ацетатэстераза локализуется главным образом в моноцитах крови. В клетках костного мозга фермент обнаружен в мегакариоцитах, ретикулярных и плазматических клетках, а также незрелых гранулоцитах. Значительная активность фермента характерна для бластных клеток при остром монобластном лейкозе, остром промиелоцитарном лейкозе; при других формах острых миелолейкозов активность фермента в бластных клетках может не выявляться. Хотя в моноцитoidных клетках отмечается особенно интенсивная реакция, всем клеткам кроветворения свойственна положительная реакция. Поэтому определение нафтол-AS-ацетатэстеразы имеет меньшее значение в дифференциальной диагностике острых лейкозов, чем определение альфа-нафтилацетатэстеразы.

Активность нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы

Активность фермента свойственна клеткам гранулоцитарного ряда. Миелобласты могут давать положительную реакцию. Продукт реакции выявляется в виде синих или фиолетовых гранул в цитоплазме сегментоядерных нейтрофилов; лимфоциты, моноциты и клетки эритроидного ростка фермента не содержат. В пунктатах костного мозга здоровых людей наибольшую активность фермента обнаруживают в промиелоцитах. По мере созревания гранулоцитов активность нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы несколько снижается, но остается довольно высокой. Нормальные величины активности нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы представлены в табл. 2.9, а в табл. 2.10 приведена сравнительная характеристика цитохимической активности клеток костного мозга.

Наибольшее клиническое значение определение активности фермента имеет в дифференциальной диагностике гранулоцитарного и моноцитарного компонентов при острых лейкозах.

Высокая активность фермента обнаруживается в бластных клетках при остром промиелоцитарном лейкозе, ничтожная — при остром монобластном лейкозе; при других формах острых лейкозов в бластных клетках активность не выявляется.

Т а б л и ц а 2.9. Активность нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы в норме [Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	СЦК
Зрелые гранулоциты:	
— костного мозга	0,98—1,14
— крови	0,97—1,26
Миелобласты	0,94—1,08
Миелоциты	1,21—1,27
Лимфоциты костного мозга и крови	0
Моноциты крови	0

Т а б л и ц а 2.10. Эстеразная активность клеток костного мозга в норме [Beckmann J. et al., 1974]

Тип клеток	Нафтол-AS-D-хлорацетатэстераза	Нафтол-AS-ацетатэстераза
Миелобласты	±	±
Промиелоциты	+	±
Нейтрофилы	+	-
Эозинофилы	-	-
Базофилы	±	-
Моноциты	±	+
Лимфоциты	-	±
Лимфобласты	-	±
Мегакариоциты	-	+
Эритробласты	-	±
Плазматические клетки	-	±
Гистиоциты	±	+

У больных с агранулоцитозом в период выхода из этого состояния появляются клетки-предшественницы миелоидного ряда, выделяемые из присутствующих в мазке лимфоидных элементов лишь по положительной активности нафтол-AS-D-хлорацетатэстеразы, отличающей их от иных лимфоидных клеток. Активность этой эстеразы в клетках-предшественницах миелоидного ряда на выходе из агранулоцитоза выявляется раньше, чем активность миелопероксидазы. Эритроидные клетки в норме дают отрицательную реакцию, но активность фермента может выявляться у больных с синдромом Ди Гульельмо. Активность ферментов в blastax при различных формах лейкозов отражена в табл. 2.11.

Т а б л и ц а 2.11. Активность некоторых эстераз в бластных клетках при различных формах лейкозов [Sun T., 1985]

FAB-классификация лейкозов	Нафтол-AS-D-хлорацетатэстераза	Нафтол-AS-ацетатэстераза
M0 (острый недифференцированный лейкоз)	-	-
M1 (острый миелобластный лейкоз без созревания)	±	±
M2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	+	+
M3 (острый промиелоцитарный лейкоз)	+	+
M4 (острый миеломонобластный лейкоз)	±	+
M5 (острый монобластный лейкоз)	-	+
M6 (острый эритромиелоз)	+	±
M7 (острый мегакариобластный лейкоз)	-	±

Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

В норме 3—11 % эритроцитов периферической крови содержат глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (Г-6-ФД).

Определение активности фермента в эритроцитах является основным методом диагностики наиболее распространенной наследственной гемолитической анемии, обусловленной дефицитом активности Г-6-ФД эритроцитов. Дефицит этого фермента может проявляться на фоне лечения различными лекарственными препаратами. Первый этап метаболизма лекарственного препарата в организме — переход в активную форму. Активная форма лекарства вступает во взаимодействие с оксигемоглобином, при этом образуется перекись водорода. Восстановленный глутатион при помощи системы пероксидазы глутатиона обезвреживает

перекись, в процессе реакции восстановленный глутатион окисляется. Дефицит активности **Г-6-ФД** в эритроцитах приводит к нарушению восстановления НАДФ, который идет на восстановление окисленного глутатиона. Окисленный глутатион не может противостоять окислительному действию обычных доз лекарств. Это приводит к окислению гемоглобина, потере гема из молекулы гемоглобина, выпадению в осадок цепей глобина; появляются тельца Гейнца. Селезенка освобождает эритроциты от телец Гейнца, при этом теряется часть клеточной мембраны, что приводит к их гибели (гемолизу). Помимо этого, идет и внутрисосудистый гемолиз.

Эксперты ВОЗ подразделяют варианты дефицита Г-6-ФД на 4 класса в соответствии с клиническими проявлениями и уровнем активности фермента в эритроцитах:

1-й класс — варианты, которые сопровождаются хронической гемолитической анемией ■ отсутствием фермента в эритроцитах;

2-й класс — варианты с уровнем активности фермента в эритроцитах 0—10 % от нормы, носительство которых обуславливает отсутствие гемолитической анемии вне криза и кризы, связанные с приемом лекарств или употреблением конских бобов;

3-й класс — варианты с уровнем активности фермента в эритроцитах 10—60 % от нормы, при которых могут быть легкие клинические проявления, связанные с приемом лекарств;

4-й класс — варианты с нормальным или близким к норме уровнем активности без клинических проявлений.

Активность Г-6-ФД в эритроцитах не всегда коррелирует с тяжестью клинических проявлений. При многих вариантах 1-го класса определяется 20—30 % активности фермента, а при нулевой активности у некоторых носителей не наблюдают никакой клинической симптоматики [Воробьев А.И., 1985].

Гликоген в клетках

Энергетические потребности клетки обеспечиваются гликогеном. Для обнаружения его в клетках применяют ШИК-реакцию (PAS-реакция). Наиболее богаты гликогеном клетки гранулоцитарного ряда. Он выявляется, хотя далеко не всегда, уже в миелобластах. По мере созревания клеток этого ряда содержание гликогена в них закономерно возрастает. Агранулоциты костного мозга и периферической крови обычно либо лишены гликогена, либо содержат незначительное количество гликогена в виде немногочисленных хорошо контурированных гранул, что особенно свойственно лимфоцитам. Нормальные лимфобласты еще реже, чем зрелые лимфоциты, содержат гранулы гликогена. В моноцитах гликоген чаще всего выявляется в виде мелкой пылевидной зернистости. Эозинофильные лейкоциты содержат небольшие количества гликогена в виде диффузного окрашивания. В нормальных клетках эритропоэза и плазматических клетках гликоген не обнаруживается. Нормальные величины содержания гликогена в клетках приведены в табл. 2.12.

Т а б л и ц а 2.12. Содержание гликогена в клетках в норме [Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	Активность гликогена, %	СЦК
Миелобласты		0,80—0,84
Миелоциты		1,38—1,54
Зрелые гранулоциты:		
костного мозга	90—95	2,11—2,21
крови	95—100	2,27—2,35
Из них:		
(+)	4—18	
(++)	72—90	
(+++)	2—12	
Мегакариоциты	58—66	1,23—1,41
Лимфоциты:		
костного мозга	6—11	0,06—0,10
крови	8—13	0,08—0,12

Определение гликогена в бластных клетках имеет значение в дифференциальной диагностике различных форм острого лейкоза. Миелобласты при остром миелобластном лейкозе имеют тенденцию к значительному снижению содержания гликогена, тогда как при остром лимфобластном лейкозе лимфобласты окрашиваются интенсивно.

Монобласты при остром монобластном лейкозе окрашиваются по разному — от отрицательных до сильно положительных.

Эритробласты при остром эритромиелозе содержат гликоген в виде средних и крупных гранул, расположенных в цитоплазме концентрическими кольцами.

Положительная ШИК-реакция может появиться в эритробластах при гемолитических анемиях (особенно талассемии), железодефицитных анемиях, болезни Кули.

Увеличение содержания гликогена в нейтрофилах наблюдается при различных воспалительных процессах, эритремии, сахарном диабете; уменьшение — при агранулоцитозах, лучевой болезни, при хроническом миелолейкозе, особенно при прогрессировании процесса. Повышение числа гликоген-положительных лимфоцитов (до 70—80 %) характерно особенно для хронического лимфолейкоза и лимфопролиферативных заболеваний (лимфосаркома), но также отмечается при реактивных изменениях.

При тромбоцитопенической пурпуре и симптоматических тромбоцитопениях число гликоген-положительных форм мегакариоцитов значительно снижено; после спленэктомии оно повышается до нормальных величин.

Лимфоидные клетки костного мозга при макроглобулинемии содержат гликоген. Этот признак имеет дифференциально-диагностическое значение для того, чтобы отличить данные клетки от миеломных.

Липиды в клетках

Липиды локализованы в цитоплазме клеток; играют важную роль в проницаемости мембран. В норме клетки гранулоцитарного ряда дают положительную реакцию на липиды, усиливающуюся с увеличением зрелости клеток. Миелобласты могут быть отрицательными или содержать несколько мелких гранул. Эозинофильные клетки на всех стадиях созревания дают сильноположительную реакцию на липиды. Реакция в базофилах переменна: некоторые клетки реагируют отрицательно, другие окрашиваются положительно. Положительная окраска в базофильных клетках имеет тенденцию уменьшаться по мере увеличения клеточной зрелости. Лимфоциты и их предшественники реагируют отрицательно. Моноциты и их предшественники могут иногда давать отрицательную реакцию, но чаще содержат переменное число мелких или крупных гранул. Мегакариоциты и тромбоциты обычно реагируют отрицательно при окраске на липиды. Клетки эритроидного ряда на липиды реагируют отрицательно. Содержание липидов в клетках в норме приведено в табл. 2.13, а в бластных клетках при различных формах лейкозов — в табл. 2.14.

Т а б л и ц а 2.13. Содержание липидов в клетках в норме [Меньшиков В.В., 1982]

Клетки	Активность липидов, %	СЦК
Миелобласты		0,82—1,10
Миелоциты		1,24—1,40
Зрелые гранулоциты:		
костного мозга	90—95	2,42—2,54
крови	95—100	2,48—2,56
Из них:	10	
(+)	18—36	
(++)	69—80	
(+++)		
Мегакариоциты	0	0
Лимфоциты:		
костного мозга	0	0
крови	0	0
Моноциты	25—88	0,49—1,17

Т а б л и ц а 2.14. Содержание липидов в бластных клетках при различных формах лейкозов [Marmont A.M. et al., 1981]

ФАВ-классификация лейкозов	Реакция на липиды
M0 (острый недифференцированный лейкоз)	Отрицательная
M1 (острый миелобластный лейкоз без созревания)	Положительная
M2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	»
M3 (острый промиелоцитарный лейкоз)	»
M4 (острый миеломонобластный лейкоз)	»
M5 (острый монобластный лейкоз)	Может быть положительная
M6 (острый эритромиелоз)	Отрицательная
M7 (острый мегакариобластный лейкоз)	»
Острый лимфобластный лейкоз	То же

Определение липидов имеет важное диагностическое значение в идентификации бластных клеток, отрицательно реагирующих на миелопероксидазу при острых лейкозах. Выявление в таких клетках липидов говорит об их принадлежности к гранулоцитарному или моноцитарному ряду и позволяет отдифференцировать острый миелобластный, промиелоцитарный, миеломонобластный и монобластный лейкозы от острого лимфобластного лейкоза.

При хроническом миелолейкозе содержание липидов в гранулоцитах снижено. Снижение содержания липидов в нейтрофилах обнаруживают при ревматизме и других воспалительных процессах.

Положительную реакцию на липиды дают макрофаги костного мозга при болезни Гоше, болезни Нимана—Пика, эозинофильной гранулеме и болезни Хенда—Шюллера—Крисчена.

Все цитохимические особенности патологических клеток, на основе которых проводится дифференциальная диагностика острых лейкозов, представлены в табл. 2.15.

Т а б л и ц а 2.15. Цитохимические особенности бластных клеток, на основе которых проводится дифференциация вариантов острых лейкозов

Форма острого лейкоза	Пероксидаза	Липиды	PAS-реакция	Неспецифическая эстераза	Хлорацетат-эстераза	Кислая фосфатаза
Недифференцируемый	отрицательная	отрицательная	отрицательная	отрицательная	отрицательная	отрицательная
Лимфобластный	отрицательная	отрицательная	положительная крупногранулярная	отрицательная или слабо положительная, не ингибируется NaF	отрицательная	иногда положительная диффузная
Миелобластный	положительная	положительная	положительная диффузная	слабоположительная, не ингибируется NaF	положительная	положительная
Миеломонобластный	слабоположительная	слабоположительная	положительная мелкогранулярная	выраженная положительная, не ингибируется NaF	отрицательная	выраженная положительная
Монобластный	слабоположительная или отрицательная	слабоположительная или отрицательная	положительная мелкогранулярная	выраженная положительная, ингибируется NaF	отрицательная	выраженная положительная
Промиелоцитарный	выраженная положительная	выраженная положительная	выраженная положительная	выраженная положительная, не ингибируется NaF	выраженная положительная	выраженная положительная

Форма острого лейкоза	Пероксидаза	Липиды	PAS-реакция	Неспецифическая эстераза	Хлорацетат-эстераза	Кислая фосфатаза
Эритромиелоз: -- бластные клетки	положительная	положительная	положительная диффузная	слабоположительная	положительная	положительная
-- эритро-нормобласты	отрицательная	отрицательная	положительная диффузная или крупногранулярная	положительная	отрицательная	положительная

Сидероциты и сидеробласты

Сидероциты и сидеробласты — это эритроциты и эритро- и нормобласты, содержащие в цитоплазме негемоглобиновое железо в виде гемосидерина и ферритина. В периферической крови число сидероцитов не превышает 1,1 % и составляет в среднем 0,56—0,64 %; в костном мозге их несколько больше — 0,2—2,1 %. Количество сидеробластов (эритрокариоцитов) в костном мозге 21,3—26,1 %.

Подсчет количества сидероцитов и сидеробластов используют в дифференциальной диагностике анемий. Число сидероцитов и сидеробластов при железодефицитных анемиях снижается, иногда до полного их отсутствия. В этих случаях транспорт негемоглобинового железа к эритроцитам уменьшен, а ферментный механизм, включающий железо в гемоглобиновую молекулу, действует нормально, и поэтому его не хватает для красных кровяных клеток. Терапевтическое применение железа в этих случаях быстро восстанавливает нормальное число сидеробластов.

Число сидеробластов в костном мозге повышается при усиленном транспорте негемоглобинового железа к эритроцитам, если синтез гемоглобина остается нормальным (гемолитические анемии); их число повышается также, если транспорт негемоглобинового железа остается нормальным, а биосинтез гемоглобина нарушен (отравление свинцом, талассемии, мегалобластные анемии, рефрактерная сидеробластная анемия и др.).

Глава 3

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МОЧА

Общеклиническое исследование мочи

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

Физические свойства

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

Количество. В норме суточное количество мочи составляет 0,8—2,0 л, в среднем около 1500 мл.

Увеличение суточного диуреза наблюдается при схождении отеков, при сахарном и несахарном диабете.

Уменьшение суточного диуреза является следствием обильного потоотделения, профузных поносов и рвоты. Наиболее частой причиной уменьшения суточного диуреза является нарастание отеков вне зависимости от их происхождения. Выраженное снижение диуреза — олигурия (менее 600 мл в сутки); отсутствие мочи или ее количество не более 50 мл в сутки — анурия. В соответствии с причиной анурии выделяют следующие ее формы.

Преренальная анурия — возникает вследствие внепочечных причин: при тяжелых кровопотерях, при острой сердечной и сосудистой недостаточности (шок), при неукротимой рвоте, тяжелом поносе.

Ренальная (секреторная) анурия связана с патологическим процессом в почках и может возникнуть при острых нефритах, некронефрозах, при переливании несовместимой крови, при тяжелых хронических заболеваниях почек.

Обтурационная (эксекреторная) анурия связана с полной закупоркой обоих мочеточников камнями почек или сдавлением 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. В норме цвет мочи соломенно-желтый. 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 пищи, лекарственных и контрастных средств.

Красный цвет, или цвет мясных помоев, в основном может быть обусловлен макрогематурией или гемоглобинурией, реже анемией в результате свинцовой интоксикации, а также наличием в моче миоглобина, порфирина, лекарственных препаратов или их метаболитов.

Темно-желтый цвет, иногда с зеленым или зеленовато-бурым оттенком, обусловлен выделением с мочой билирубина при паренхиматозной и механической желтухе.

Зеленовато-желтый цвет связан с большим содержанием гноя в моче.

Грязно-коричневый или серый цвет обусловлен пиурией при щелочной реакции мочи.

Темный, почти черный, цвет обусловлен гемоглинурией при острой гемолитической анемии, или гомогентизиновой кислотой при алкаптонурии; иногда меланином при меланоме, меланосаркоме.

Беловатый цвет обусловлен наличием в моче большого количества фосфатов (фосфатурия), выделением с мочой жира при инвазии паразита *Filaria* (липурия).

Прозрачность. В норме моча прозрачна.

Помутнение мочи может быть результатом наличия в ней эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, бактерий, жировых капель, выпадения в осадок солей; прозрачность зависит также от концентрации соли, слизи, рН, температуры хранения мочи (низкая температура способствует выпадению солей).

Плотность. В норме 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.

Т а б л и ц а 3.1. Заболевания и состояния, при которых может нарушаться плотность мочи

Увеличение плотности >1,030 г/л	Постоянное снижение плотности < 1,015 г/л
Глюкоза в моче Белок в моче (в больших количествах) Лекарства и (или) их метаболиты в моче Маннитол или декстран в моче (в результате внутривенного вливания)	Почечный диабет Хроническая почечная недостаточность Острое поражение почечных канальцев

Химическое исследование

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—8,0). Основные причины, приводящие к изменению рН мочи, приведены в табл. 3.2.

Т а б л и ц а 3.2. Заболевания и состояния, при которых может нарушаться рН мочи

Повышение рН (рН >7,0)	Снижение рН (рН около 5,0)
При употреблении растительной пищи После обильной кислой рвоты При гиперкалиемии Во время рассасывания отеков Первичный и вторичный гиперпаратиреоз Прием ингибиторов карбоангидразы Метаболический и дыхательный алкалоз	Метаболический и дыхательный ацидоз Гипокалиемия Обезвоживание Лихорадка Сахарный диабет Хроническая почечная недостаточность Мочекаменная болезнь

Белок. В норме в моче белок отсутствует или его концентрация менее 0,002 г/л. Появление белка в моче называется протеинурией.

Различают две основные группы протеинурий.

К *физиологической протеинурии* относятся случаи временного появления белка в моче, не связанные с заболеваниями. Такая протеинурия может встречаться у здоровых людей после приема большого количества пищи, богатой белками, после сильных физических напряжений, эмоциональных переживаний, эпилептических приступов.

Функциональной является ортостатическая, или юношеская, протеинурия, нередко встречающаяся у детей и подростков, чаще при наличии лордозов, и проходящая с возрастом. Однако следует иметь в виду, что ортостатическая альбуминурия нередко обнаруживается в период выздоровления от острого гломерулонефрита.

Патологические протеинурии делятся на почечные и внепочечные.

Внепочечные протеинурии обусловлены примесью белка, выделяющегося мочевыводящими путями и половыми органами; наблюдаются при циститах, пиелитах, простатитах, уретритах, вульвовагинитах. Такие протеинурии редко превышают 1 г/л (кроме случаев выраженной пиурии). Обнаружение в моче цилиндров говорит о том, что протеинурия, хотя бы частично, имеет так называемое почечное происхождение.

При почечной протеинурии белок попадает в мочу в паренхиме почки. Почечная протеинурия в большинстве случаев связана с повышенной проницаемостью почечного фильтра.

Почечная протеинурия наиболее часто встречается при следующих формах патологии: острые и хронические гломерулонефриты, острые и хронические пиелонефриты, нефропатии беременных, лихорадочные состояния, выраженная хроническая сердечная недостаточность, амилоидоз почек, липоидный нефроз, туберкулез почки, геморрагические лихорадки, геморрагический васкулит, выраженная анемия, гипертоническая болезнь.

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 от желтух другого происхождения (паренхиматозной и механической). Билирубинурию наблюдают главным образом при поражении паренхимы печени (паренхиматозные желтухи) и нарушении оттока желчи (обтурационные желтухи). Для гемолитической желтухи билирубинурия нехарактерна, так как непрямой билирубин не проходит через почечный фильтр.

Уробилиноген. Верхняя граница нормы уробилиногена в моче около 17 мкмоль/л (10 мг/л). В клинической практике определение уробилинурии имеет значение:

- для выявления поражений паренхимы печени, особенно в случаях, протекающих без желтух;
- для дифференциальной диагностики желтух (при механической желтухе уробилинурии нет).

Причины увеличения выделения уробилиногена с мочой

- Повышение катаболизма гемоглобина: гемолитическая анемия, внутрисосудистый гемолиз (переливание несовместимой крови, инфекции, сепсис), пернициозная анемия, полицитемия, рассасывание массивных гематом.
- Увеличение образования уробилиногена в желудочно-кишечном тракте: энтероколит, илеит.
- Увеличение образования и реабсорбции уробилиногена при инфекции билиарной системы — холангитах.
- Повышение уробилиногена при нарушении функции печени: вирусный гепатит (исключая тяжелые формы), хронический гепатит и цирроз печени, токсическое поражение печени (алкогольное, органическими соединениями, токсинами при инфекциях и сепсисе), вторичная печеночная недостаточность (после инфаркта миокарда, сердечная и циркуляторная недостаточность, опухоли печени).
- Повышение уробилиногена при шунтировании 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 бета-клеток поджелудочной железы и развитии абсолютной инсулиновой недостаточности. Резко выраженная кетонурия отмечается при гиперкетонемической диабетической коме.

У больных сахарным диабетом мониторинг кетонурии используется 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, тяжелых лихорадках, алкогольной интоксикации, гиперинсулинизме, гиперкатехолемии, в послеоперационном периоде.

Нитриты. В норме нитриты в моче отсутствуют. *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *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.

Инфицирование мочевого тракта, выявляемого пробой 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 отсутствуют.

Лейкоцитурия — симптом 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.

Гематурия — содержание эритроцитов свыше 5 в 1 мкл мочи считается патологическим признаком. Основные причины гематурии — почечные или урологические заболевания и геморрагические диатезы: камни, опухоли, гломерулонефрит, пиелонефрит, геморрагические диатезы, инфекции мочевого тракта, травма почек, гипертензия с вовлечением почечных сосудов, системная красная волчанка.

Гемоглобин. При исследовании тест-полосками в норме отсутствует.

Гемоглобинурия и миоглобинурия могут иметь место при тяжелой гемолитической анемии, тяжелых отравлениях, сепсисе, ожогах, инфаркте миокарда, прогрессирующих миопатиях, повреждении мышц (синдром длительного раздавливания) и тяжелых физических нагрузках.

Микроскопическое исследование осадка

Микроскопическое исследование осадка мочи является неотъемлемой и важнейшей частью общеклинического исследования. Различают элементы организованного и неорганизованного осадков мочи. Основными элементами организованного осадка являются эритроциты, лейкоциты, эпителий и цилиндры; неорганизованного — кристаллические и аморфные соли.

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

Плоский эпителий. У мужчин находят только единичные клетки. Число их увеличивается при уретритах и простатитах. В моче женщин всегда большое количество клеток плоского эпителия. Обнаружение в осадке мочи пластов плоского эпителия и роговых чешуек является безусловным подтверждением плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки мочевых путей.

Клетки переходного эпителия могут обнаруживаться 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) могут выявляться при нефритах, интоксикациях, недостаточности кровообращения. При амилоидозе почек в альбуминурической стадии почечный эпителий встречается редко, в отечно-гипертонической и азотемической стадиях — часто. Появление жироперерожденного эпителия при амилоидозе свидетельствует о присоединении липоидного компонента. При липоидном нефрозе почечный эпителий обнаруживается нередко жироперерожденным. Появление почечного эпителия в очень большом количестве наблюдается при некротическом нефрозе (например, при отравлении сулемой, антифризом, дихлорэтаном и др.).

Лейкоциты. В норме отсутствуют либо могут наблюдаться единичные в препарате, единичные в поле зрения.

Лейкоцитурия (свыше 5 лейкоцитов в поле зрения или > 2000 в 1 мл). Выделяют следующие виды лейкоцитурии:

- инфекционная лейкоцитурия (бактериальные воспалительные процессы мочевого тракта); пиурия соответствует содержанию в моче 60 и более лейкоцитов в поле зрения;
- асептическая лейкоцитурия имеет место при гломерулонефрите, амилоидозе, хроническом отторжении почечного трансплантата, хроническом интерстициальном нефрите.

Активные лейкоциты (клетки Штернгеймера—Мальбина) в норме отсутствуют.

«Живые» нейтрофилы проникают в мочу из воспаленной почечной паренхимы или из простаты. Активные лейкоциты обнаруживают в моче при пиелонефритах (в 79—95 % случаев), при простатитах в соке из простаты, в выделениях из влагалища, в жидкости из суставов и перикарда, т.е. они не являются строго специфичными. Обнаружение в моче активных лейкоцитов свидетельствует о воспалительном процессе в мочевой системе, но не указывает на его локализацию [Пытель Ю.А., Шапиро С.Б., 1977].

Эритроциты. В норме в осадке мочи отсутствуют или единичные в препарате.

При обнаружении в моче эритроцитов даже в небольшом количестве всегда требуются дальнейшее наблюдение и повторные исследования мочи.

Причинами гематурии наиболее часто являются острый и хронический гломерулонефрит, пиелит, пиелодистит, хроническая почечная недостаточность, травма почек, мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, папилломы, опухоли, туберкулез почек и мочевыводящих путей, передозировка антикоагулянтов, сульфаниламидов, уротропина.

Цилиндры. В норме в осадке мочи могут обнаруживаться 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 может наблюдаться 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 встречаются при различных органических поражениях почек, как острых, так и хронических. Параллелизма между выраженностью протеинурии и количеством цилиндров нет (зависит от рН мочи).

Эпителиальные цилиндры представляют собой слущивающиеся и склеивающиеся друг с другом эпителиальные клетки канальцев. Наличие эпителиальных цилиндров указывает на поражение тубулярного аппарата. Они наблюдаются при нефрозах, в том числе, как правило, в значительном количестве при нефронекрозах (сулемовом некронефрозе). Появление этих цилиндров при нефритах указывает на вовлечение в патологический процесс и 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.

Восковидные цилиндры обнаруживаются при тяжелых поражениях паренхимы почек. Чаще встречаются при хронических, но могут быть и при острых поражениях почек.

Эритроцитарные цилиндры образуются из скоплений эритроцитов. Наличие их свидетельствует о почечном происхождении гематурии [Рябов С.И. и др., 1979]. Следует иметь в виду, что эритроцитарные цилиндры наблюдаются не только при воспалительных заболеваниях почек, но и при почечных паренхиматозных кровотечениях.

Лейкоцитарные цилиндры встречаются довольно редко и почти исключительно при пиелонефритах.

Цилиндроиды представляют собой нити слизи, происходящие из собирательных трубочек. Нередко встречаются в моче в конце нефротического процесса, диагностического значения не имеют.

Соли и другие элементы. Выпадение солей в осадок зависит в основном от свойств мочи, в частности от ее 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, дающей основную реакцию.

Мочевая кислота. Кристаллы мочевой кислоты в норме отсутствуют.

Раннее (в течение часа после мочеиспускания) выпадение кристаллов мочевой кислоты в осадок свидетельствует о патологически кислой рН мочи и наблюдается при почечной недостаточности. Кристаллы мочевой кислоты обнаруживают при лихорадке, при состояниях, сопровождающихся повышенным распадом тканей (лейкозы, массивные распадающиеся опухоли, пневмония в стадии разрешения), а также при тяжелой физической нагрузке, мочекислом диатезе, потреблении исключительно мясной пищи. При подагре значительного выпадения кристаллов мочевой кислоты в моче не отмечается.

Аморфные ураты — мочекислые соли, придают осадку мочи кирпично-розовый цвет. Аморфные ураты в норме единичные в поле зрения. В больших количествах они обнаруживаются в моче при остром и хроническом гломерулонефрите, хронической почечной недостаточности, застойной почке, лихорадке.

Оксалаты — соли щавелевой кислоты, в основном оксалат кальция. В норме оксалаты единичные в поле зрения. В значительном количестве они обнаруживаются 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 приеме растительной пищи, минеральной воды, рвоте. Эти соли могут вызвать образование конкрементов, — чаще в почках, реже в мочевом пузыре.

Кислый мочекислый аммоний в норме отсутствует. Встречается при цистите с аммиачным брожением в мочевом пузыре; у новорожденных и грудных детей в нейтральной или кислой моче; мочекислым инфаркте почек у новорожденных.

Кристаллы цистина в норме отсутствуют; встречаются при цистинозе (врожденное нарушение обмена аминокислот).

Кристаллы лейцина, тирозина в норме отсутствуют; появляются при острой желтой атрофии печени, лейкозе, оспе, отравлении фосфором.

Кристаллы холестерина в норме отсутствуют; встречаются при амилоидной и липоидной дистрофии почек, эхинококкозе мочевых путей, новообразованиях, абсцессе почек.

Жирные кислоты в норме отсутствуют; выявляются редко при жировой дистрофии, распаде эпителия почечных канальцев.

Гемосидерин в норме отсутствует. Представляет продукт распада гемоглобина и обнаруживается в моче при гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом.

Гематоидин в норме отсутствует; является продуктом распада гемоглобина, не содержащим железа. Встречается при калькулезном пиелите, абсцессе почек, новообразованиях мочевыводящего пузыря и почек.

Бактерии в норме отсутствуют или могут определяться в количестве не более $2 \cdot 10^3$ микроорганизмов в 1 мл.

Бактериурия — не абсолютно достоверное свидетельство воспалительного процесса в мочевыводящей системе. Решающее значение имеет их количественное содержание. Наличие в 1 мл мочи взрослого человека 100 тыс. ($1 \cdot 10^5$) и более микробных тел можно расценивать как косвенный признак воспалительного процесса в мочевых органах. Определение количества микробных тел выполняют в бактериологической лаборатории; при исследовании общего анализа мочи констатируют только сам факт наличия бактериурии.

Грибки дрожжевые в норме отсутствуют; обнаруживаются при глюкозурии, антибактериальной терапии, длительном хранении мочи.

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

Белок в суточном количестве мочи

В норме в суточном количестве мочи может определяться 50—100 мг белка.

Содержание белка в отдельных порциях мочи, собранной в течение суток, может колебаться в значительных пределах. Днем у больного выделяется с мочой больше белка, чем ночью. Определение содержания белка в суточном количестве мочи дает более правильное представление о заболевании и должно быть обязательным при обследовании больных с любой патологией почек. Зная содержание белка в суточной моче, врач имеет правильное представление о потерях белка больным и может целенаправленно корригировать эти потери. По уровню потерь белка с мочой можно судить об активности патологического процесса в почках и оценивать эффективность проводимого лечения.

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

- слабовыраженная протеинурия — экскреция белка 0,1—0,3 г/сут;
- умеренная — 0,5—1 г/сут;
- выраженная — 1—3 г/сут;
- более высокая протеинурия расценивается как проявление нефротического синдрома.

Глюкозурический профиль

В норме у человека глюкоза, попадающая в первичную мочу, почти полностью реабсорбируется в почечных канальцах и в конечной моче общепринятыми методами не определяется. При превышении концентрации глюкозы в крови выше почечного порога (8,88—9,99 ммоль/л) глюкоза начинает поступать в мочу, и возникает глюкозурия. Глюкоза может обнаруживаться в моче в двух случаях: при значительном увеличении гликемии и при снижении почечного порога глюкозы — почечном диабете. Очень редко эпизоды умеренной глюкозурии могут наблюдаться у здоровых людей после значительной алиментарной нагрузки продуктами с высоким содержанием углеводов.

Обычно определяют процентное содержание глюкозы в моче, что само по себе несет недостаточную информацию, поскольку величина диуреза и соответственно истинная потеря глюкозы с мочой могут широко варьировать. Поэтому необходимо высчитывать суточную глюкозурию (в г глюкозы) или глюкозурию в отдельных порциях мочи.

У больных сахарным диабетом исследование глюкозурии проводится в целях оценки эффективности проводимого лечения и в качестве дополнительного критерия компенсации сахарного диабета. Уменьшение суточной глюкозурии свидетельствует об эффективности лечебных мероприятий.

Критерием компенсации сахарного диабета II типа (инсулиннезависимого) считается достижение агликозурии.

При сахарном диабете I типа (инсулинзависимого) допускается потеря с мочой 20—30 г глюкозы в сутки.

Следует помнить, что у больных сахарным диабетом может значительно изменяться почечный порог глюкозы, и это затрудняет использование данных критериев. Иногда при стойкой нормогликемии сохраняется глюкозурия. В этих случаях не следует усиливать противодиабетическую терапию из-за опасности возникновения гипогликемических состояний. При развитии диабетического гломерулосклероза почечный порог глюкозы возрастает, и глюкозурия может не быть даже при весьма выраженной гипергликемии.

Для подбора правильного режима введения противодиабетических препаратов целесообразно исследовать глюкозурию в трех 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 содержание глюкозы (в граммах). На основании полученного суточного профиля глюкозурии увеличивают (или назначают) 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 расчета 1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы (22,2 ммоль) в моче.

Проба по Аддису—Каковскому

В норме в суточном количестве мочи определяют: эритроциты — до $1 \cdot 10^6$, лейкоциты — до $2 \cdot 10^6$, цилиндры — до $2 \cdot 10^4$.

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 отмечается значительное увеличение содержания лейкоцитов в суточной моче (до $3—4 \cdot 10^7$ и более) и преобладание содержания лейкоцитов над эритроцитами. Увеличение количества лейкоцитов в суточной моче чаще наблюдается в первой, воспалительной, стадии хронического пиелонефрита; при развитии же второй, склеротической, стадии, лейкоцитурия уменьшается. Увеличение лейкоцитурии 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 наблюдается диссоциация между содержанием лейкоцитов и эритроцитов в сторону увеличения эритроцитов, содержание лейкоцитов при этом остается нормальным.

Проба по Нечипоренко

В норме в моче определяются 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 широко используют в клинике для количественного определения содержания в моче лейкоцитов и эритроцитов. Для исследования берут разовую среднюю утреннюю порцию мочи, что дает преимущество пробе Нечипоренко перед пробой Аддиса—Каковского, где необходимо собрать суточное количество мочи. Клиническая оценка результатов пробы такая же, как при пробе Аддиса—Каковского.

Проба по Зимницкому

Показатели мочи в норме при исследовании по Зимницкому:

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

Проба позволяет исследовать концентрационную функцию почек. Больной остается 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 учет колебаний плотности в отдельных порциях мочи. Если она остается на низком уровне, несмотря на перерывы в приеме пищи и жидкости, то это указывает на нарушение способности почек концентрировать мочу. Если плотность остается на обычном уровне или ее колебания не превышают 0,007 г/л после приемов жидкости, это говорит об утрате почками способности к разведению. При различных заболеваниях в пробе по Зимницкому могут быть выявлены следующие отклонения [Медведев В.В., Волчек Ю.З., 1995].

1. При сопоставлении суточного диуреза с количеством выпитой жидкости может оказаться, что в течение суток с мочой выводится не около 3/4 (65—80 %) выпитой жидкости, а значительно большее или, наоборот, меньшее ее количество. Увеличение диуреза по сравнению с объемом выпитой жидкости наблюдается при сходе отеков, уменьшение — при нарастании отеков (вне зависимости от их причины) и вследствие усиленного потоотделения.
2. Дневной диурез и ночной диурез одинаковы или даже ночной диурез больше дневного (никтурия). Не обусловленное приемом жидкости в ночное время увеличение ночного диуреза может возникать как приспособительная реакция при ограничении концентрационной функции почек, а также при сердечной недостаточности.
3. Плотность мочи во всех порциях может оказаться низкой, а колебания ее в отдельных порциях в течение суток будут меньше 0,012—0,016, т.е. может быть выявлена изостенурия.

Изостенурия является важнейшим признаком почечной недостаточности и может наблюдаться у больных с хроническим гломерулонефритом, хроническим пиелонефритом, иногда у больных с гипертонической болезнью. При амилоидном (или амилоидно-липоидном) нефрозе концентрационная функция почек длительное время может оставаться не нарушенной; изостенурия появляется на стадии развития амилоидно-сморщенной почки. Изостенурия может отмечаться при гидронефрозе и выраженном поликистозе. Она является более ранним признаком почечной недостаточности, чем нарастание креатинина и мочеви-

ны крови, и возможна при их нормальном содержании в крови. Необходимо помнить, что низкая плотность мочи и малые ее колебания в течение суток могут зависеть от внепочечных факторов. Так, при наличии отеков колебания плотности могут быть уменьшены. Плотность мочи в этих случаях (при отсутствии почечной недостаточности) бывает высокой; гипостенурия наблюдается только в период схождения отеков (в частности, при применении мочегонных). При длительном соблюдении безбелковой и бессолевой диеты плотность мочи также может оставаться в течение суток на низких цифрах.

Низкая плотность мочи с малыми колебаниями (1,000—1,001), с редкими подъемами до 1,003—1,004 наблюдается при несахарном диабете и не бывает ни при каких других заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек, протекающих с недостаточностью их концентрационной функции.

Никтурия иногда является симптомом гипертрофии простаты различной этиологии.

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

Белок Бенс-Джонса в моче

В норме белок Бенс-Джонса в моче отсутствует.

Белок Бенс-Джонса представляет собой совокупность микромолекулярных парапротеинов, которые осаждаются при температуре 45—55°C. Белок Бенс-Джонса определяется при парапротеинемиях (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, некоторые формы ретикулезозов и лимфаденозов; более подробно см. главу 7, раздел «*Иммуноэлектрофорез белков мочи*»).

Миоглобин в моче

В норме миоглобин в моче не определяется.

Миоглобин — белок сердечной и скелетных мышц, поэтому миоглобинурия наблюдается у больных инфарктом миокарда, при тяжелых травмах (синдром размозжения), при электротравмах, отравлениях барбитуратами, окисью углерода и др., при пищевых токсикоинфекциях. В клинических лабораториях проводят качественную реакцию на миоглобин и выражают ее в крестах. Количественное определение миоглобина выполняется биохимической лабораторией (см. главу 3 «*Общеклинические исследования*»).

Бактериоскопическое исследование осадка мочи

В норме микобактерии туберкулеза в моче отсутствуют.

Исследование мочи на микобактерии туберкулеза — бактериоскопическое исследование с окраской мазков из осадка по Цилю—Нильсену. Обнаружение в моче туберкулезных палочек является наиболее достоверным признаком туберкулеза почек. При исключении у мужчин туберкулеза предстательной железы обнаружение в моче туберкулезных палочек должно расцениваться как указание на наличие в почке хотя бы мельчайших, «субклинических» очагов туберкулеза. При подозрении на туберкулезный процесс в почках, но при отрицательном бактериоскопическом исследовании необходимо бактериологическое исследование мочи — трехкратный посев утренней мочи на микобактерии туберкулеза.

Химический состав мочевых камней

В норме мочевые камни в моче не обнаруживаются.

Камни мочевыводящих путей — нерастворимые компоненты мочи, имеющие различную химическую природу.

Условием возникновения конкрементов обычно является превышение уровня растворимости органических соединений (мочевой кислоты, уратов, цистина и т.д.) или сложных соединений, образованных несколькими компонентами (Са-оксалат, Са-фосфат). 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 эпитактическая индукция, основанная на сходстве формы составляющих кристаллизованного раствора, вне зависимости от их химического состава [Мусил Я., 1985]. Например, кристаллы мочевой кислоты, Са-оксалата и Са-фосфата, обладающие сходством формы кристаллов, при взаимном влиянии облегчают процесс возникновения кристаллов. 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); все они снижают активность кальция.

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

Чаще всего встречаются следующие типы камней.

Оксалатовые камни (из щавелевокислого кальция). Оксалатовые камни по частоте нахождения занимают первое место и составляют до 75 % случаев из всех камней, образуемых солями кальция. Они или мелкие и гладкие, или же большого размера (до нескольких сантиметров) и имеют крупнобородавчатую поверхность. В последнем случае камни имеют сложный состав, а оксалаты образуют только поверхностные слои. Часто присутствие их вызывает кровотечение, тогда поверхность их темная, почти черная. По сравнению с другими камнями оксалаты отличаются наибольшей твердостью.

Наиболее частой причиной возникновения оксалатовых камней является повышенное выделение Ca^{2+} 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 гиперкальциурии повышенное поступление оксалатов с пищей создает дополнительные благоприятные условия для образования камней. Повышенное количество оксалатов в организме может образовываться при передозировании витамина С (при дозах превышающих 3—4 г/сут). Кристаллы Са-оксалата могут образовываться и у больных подагрой (индукция вызывается кристаллами Na-уратов). Избыточное образование оксалатов в организме вследствие врожденной недостаточности ферментов, катализирующих дезаминирование глицина и тем самым приводящих к увеличению содержания оксалатов в крови, встречается крайне редко.

Уратовые камни (из мочекислых солей и мочевой кислоты). Кристаллы мочевой кислоты и ураты встречаются в 10 % случаев мочекаменной болезни. Величина и форма их очень различны. Камни мочевого пузыря могут иметь размер от горошины до гусиного яйца. В почке они могут заполнить всю почечную лоханку. Цвет их обычно серовато-желтый, желто-коричневый или красно-коричневый, поверхность иногда гладкая, чаще же шероховатая или мелкобородавчатая. Они очень тверды и режутся с трудом. На поперечном разрезе видны мелкие различно окрашенные концентрические слои.

Причины их возникновения различны: избыточное продуцирование мочевой кислоты в организме, повышенное поступление пуринов с пищей, при подагре, особенно в тех случаях, когда в терапевтических целях назначаются вещества, препятствующие обратной резорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Возникновению камней способствуют кислые значения рН мочи и ее небольшое количество.

Камни из мочекислового аммония находят у новорожденных детей. Во влажном состоянии они довольно мягкие. При высыхании легко распадаются в порошок.

Фосфатовые камни (из фосфорнокислого кальция и трипельфосфата). Кристаллы Са-фосфатов встречаются значительно реже (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 мочекислового камня или инородного тела. Причины их возникновения во многом такие же, как для уратовых камней.

Цистиновые камни. Встречаются редко (в 1—2 % случаев мочекаменной болезни). Цистиновые камни образуются первично и 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 врожденном нарушении резорбции цистина в клетках проксимальных канальцев почек и тонкой кишки. Вместе с цистином нарушается резорбция лизина, аргинина и орнитина. Цистин является наименее растворимой аминокислотой из всех. Поэтому его избыточное количество в моче сопровождается образованием кристаллов.

Определение химического состава мочевых камней позволяет дифференцировать мочекислые, оксалатные, фосфатные, цистиновые и смешанные мочевые камни. Установление химического состава мочевых камней позволяет лечащему врачу ориентироваться в подборе диеты больному мочекаменной болезнью.

Стаканные пробы

При проведении стаканых проб исследуют 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 — остальная. При трехстаканной пробе мочу собирают в 3 сосуда: в 1-м начальная порция, во 2-м средняя, в 3-м конечная порция.

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 находится 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 кровоточащей опухоли мочевого пузыря). Если лейкоциты, гной, слизь или кровь (эритроциты) обнаружены только в последней порции мочи, есть основания предполагать локализацию очага либо в мочевом пузыре, либо в предстательной железе [Шабал А.Л., 1985].

Трехстаканная проба может проводиться с 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) указывают на воспалительный процесс в этих органах.

ЖИДКОСТИ СЕРОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ И КИСТ

Общеклиническое исследование жидкости из плевральной полости и перикарда

Внутренние полости организма — грудная и полость перикарда — покрыты серозными оболочками. Эти оболочки состоят из двух листков: наружного и внутреннего. Между серозными листками имеется небольшое щелевидное пространство, образующее так называемую серозную полость. Серозные оболочки состоят из соединительнотканной основы и покрывающих ее 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, называют транссудатами. Жидкости воспалительного происхождения называют экссудатами. Основные признаки транссудатов и экссудатов приведены в табл. 3.3.

Исследование содержимого серозных полостей способствует решению следующих задач:

- 1) определение характера исследуемого выпота (экссудат или транссудат): является ли он результатом воспаления серозной оболочки или связан с нарушением кровообращения общего или местного характера;
- 2) определение характера и этиологии воспаления в случаях воспалительного происхождения выпота.

В клинической практике различают следующие виды экссудатов.

Серозные и серозно-фибринозные экссудаты. Прозрачные, лимонно-желтого цвета, содержание белка 30—40 г/л; в небольшом количестве — клеточные элементы. Чаще всего встречаются при туберкулезных плевритах и перитонитах, пара- и метапневмонических плевритах и при сравнительно редких плевритах ревматической этиологии. Клеточный со-

Т а б л и ц а 3.3. Дифференциально-диагностические признаки экссудатов и трансудатов

Признак	Трансудат	Экссудат
Относительная плотность	Обычно ниже 1,015; редко (при сдавлении крупных сосудов опухолью) выше 1,013—1,025	Не ниже 1,015; обычно 1,018
Свертывание	Не свертывается	Свертывается
Цвет и прозрачность	Почти прозрачен; лимонно-желтого или светло-желтого цвета	Серозные экссудаты по виду не отличаются от трансудатов; остальные виды экссудатов мутные; цвет различен
Реакция Ривальты	Отрицательная	Положительная
Содержание белка	5—25 г/л	30—50 г/л, в гнойных — до 80 г/л
Цитологическое исследование	Клеточных элементов мало; обычные 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

став при туберкулезном плеврите в первые дни заболевания представлен лимфоцитами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками; нейтрофилы нередко преобладают. В последующем обычно доминируют лимфоциты.

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

Серозно-гнойные и гнойные экссудаты. Мутные, желтого или желто-зеленого цвета, с рыхлым сероватым осадком, гнойные экссудаты могут быть густой консистенции. Содержат большое количество нейтрофилов, детрита, жировые капли и почти всегда обильную микрофлору. Обнаруживаются 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-зеленый 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 легкого 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, некоторое количество нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Концентрация белка составляет более 30 г/л. Чаше геморрагические экссудаты наблюдаются при злокачественных новообразованиях, при туберкулезе плевры, перикарда и брюшины, травмах и огнестрельных ранениях грудной клетки и геморрагических диатезах. Геморрагическим может быть плевральный экссудат у больного с инфарктом легкого, обычно протекающим с перифокальной пневмонией. В таких случаях обнаружение геморрагического характера экссудата имеет значение для диагностики инфаркта легкого, который может маскироваться выпотом. В период рассасывания геморрагического экссудата обнаруживаются эозинофилы, макрофаги, мезотелиальные клетки.

Хилезные экссудаты. Мутные, молочного цвета, который обусловлен присутствием большого количества жира. Под микроскопом определяются капельки жира, много эритроцитов и лимфоцитов, встречаются нейтрофилы. Развитие их связано с повреждением лимфатических сосудов и истечением лимфы в полость брюшины или плевральную полость; характерны при ранениях и злокачественных новообразованиях (в частности, при раке поджелудочной железы). Количество белка в среднем 35 г/л. Значительно реже встречаются хилусоподобные экссудаты, при которых жир в плевральном выпоте образуется за счет гнойного распада клеточных элементов; в них много жироперерожденных клеток и жирового детрита. Такие экссудаты являются следствием хронического воспаления серозных полостей.

Бактериоскопическое исследование жидкости из плевральной полости и перикарда

В норме микобактерии туберкулеза отсутствуют.

Бактериоскопическое исследование плевральной жидкости включает в себя окраску мазков по Цилю—Нильсену. Обнаружение в плевральной жидкости туберкулезных палочек является наиболее достоверным признаком туберкулеза плевры. Микобактерии при туберкулезных плевритах обнаруживаются в экссудате сравнительно редко. При подозрении на туберкулезный процесс в плевре, но при отрицательном бактериоскопическом исследовании необходимо бактериологическое исследование плевральной жидкости на микобактерии туберкулеза.

Обнаружение в жидкости из перикарда туберкулезных палочек является наиболее достоверным признаком туберкулеза перикарда. Туберкулезные микобактерии при туберкулезных перикардитах обнаруживаются в экссудате сравнительно редко.

Общеклиническое исследование жидкости из брюшной полости

В норме 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, реже туберкулезных перитонитах, травмах, ущемленных грыжах, геморрагических диатезах, меланосаркомах брюшины, иногда циррозах печени. В случаях перфорации кишечника, желчного пузыря содержимое брюшной полости может содержать примесь желчи. При микроскопическом исследовании эритроциты выявляются при туберкулезном перитоните, тромбозе вен портальной системы и мезентериальных сосудов, злокачественных опухолях брюшины, травматических повреждениях. Большое количество лейкоцитов бывает при гнойных перитонитах, а большое количество лимфоцитов — при хроническом туберкулезном перитоните. Присутствие атипических клеток, особенно в виде скоплений, встречается при новообразованиях брюшины.

Общеклиническое исследование жидкости из сустава

Общеклиническое исследование жидкости из сустава включает в себя определение физико-химических свойств жидкости и микроскопическое исследование клеточных элементов. Показатели синовиальной жидкости в норме представлены в табл. 3.4.

Т а б л и ц а 3.4. Показатели синовиальной жидкости в норме

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

Исследование синовиальной жидкости играет важную роль в выяснении характера процесса в пораженном суставе.

Показания к пункции суставов: моноартрит неясной этиологии, неприятные ощущения в пораженном 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. 3.5.

Т а б л и ц а 3.5. Изменения синовиальной жидкости при артрите и артрозе

Признак	Артрит	Артроз
Число 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 %
Белок	Значительно повышен (> 6 г%)	Умеренно повышен (< 4 г%)

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

Инфекционные артриты, которые 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, при болезни Лайма, вызываемой спирохетами *Borrelia burgdorferi*, переносимой клещами. Септический артрит могут вызывать грибы и микобактерии.

Синовиит, вызываемый кристаллами. Отложение кристаллов в суставах или околоуставных тканях лежит в основе подагры, псевдоподагры и апатитной болезни. Достоверный диагноз подагры и псевдоподагры устанавливают с помощью поляризационной микроскопии — при обнаружении в синовиальной жидкости кристаллов, фагоцитированных нейтрофилами. Кристаллы уратов — диагностический признак подагры — имеют игольчатую форму и сильное отрицательное двойное лучепреломление. Кристаллы пирофосфата кальция дигидрата, выявляемые при псевдоподагре, имеют разнообразную форму и характеризуются слабым положительным двойным лучепреломлением. Комплексы, содержащие гидроксипатит (специфичные для апатитной болезни), а также комплексы, содержащие основные соли кальция и фосфора, могут быть выявлены только с помощью электронной микроскопии.

Ревматоидный артрит (РА). При явном преобладании воспаления одного сустава следует проводить исследование синовиальной жидкости для исключения инфекционного его происхождения.

Спондилоартропатии. В эту группу входит целый ряд заболеваний, которым свойствен асимметричный олигоартрит. Исследование синовиальной жидкости проводят для исключения септического артрита, но обычно поражения суставов при этих заболеваниях имеют асептический характер, и лечение антибиотиками неэффективно. Выделяют следующие спондилоартропатии.

Анкилозирующий спондилит; из периферических суставов чаще всего 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 Рейтера и реактивные артриты; первый развивается преимущественно у молодых мужчин, особенно ВИЧ-инфицированных; реактивные артриты могут возникать после дизентерии, вызванной *Shigella flexneri*, *Salmonella* и *Yersinia enterocolitica*.

Псориатический артрит развивается у 7 % больных псориазом.

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

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

Изменения синовиальной жидкости при различных патологических процессах отражены в табл. 3.6.

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 число клеточных элементов может быть меньше 25 000 в 1 мкл.

У больных с РА исследование синовиальной жидкости имеет важное значение для подтверждения диагноза и определения местной активности воспалительного процесса. При РА

Т а б л и ц а 3.6. Изменения синовиальной жидкости при различных патологических процессах [Каль Л., 1995]

Признак	Тип изменений		
	невоспалительный	воспалительный	септический
Цвет	Соломенно-желтый	Желтый	Варьирует
Прозрачность	Прозрачная	Полупрозрачная	Мутная
Лейкоциты, в 1 мкл	200—2000	2000—75000	>75000
Нейтрофилы, %	< 25	40—75	> 75
Кристаллы	Нет	Иногда	Нет
Бактериологический посев	Отрицательный	Отрицательный	Иногда положительный
Заболевания	Остеоартроз, травматический артроз, асептический некроз, СКВ	РА, подагра, псевдоподагра, СКВ, серонегативные спондилоартропатии	Гонококковый артрит, туберкулезный артрит, инфекционный артрит (стафилококковый и стрептококковый)

число лейкоцитов в синовиальной жидкости повышается до 25 000 в 1 мкл за счет 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 могут встречаться и при других заболеваниях — ревматическом, псориазическом, артритах СКВ, бактериальных артритах, подагре, но не в таком количестве, как при РА.

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

Общеклиническое исследование жидкости из кисты

Чаще всего приходится исследовать содержимое следующих кист.

Эхинококковые кисты. Жидкость эхинококковых пузырей прозрачна, плотность низкая (1,005—1,010 г/л), нейтральной или основной реакции, не содержит белка либо содержит его в очень незначительном количестве. Если в исследуемой жидкости, помимо обнаруженных при микроскопии крючьев эхинококка, имеется янтарная кислота, то это подтверждает, что жидкость происходит из эхинококковых пузырей.

Жидкость из кисты почки. Жидкость, похожая на воду, изредка окрашенная в желтоватый или красноватый цвет, с низкой плотностью (1,010—1,015 г/л), содержит мочевины и мочевую кислоту, что подтверждается биохимическими исследованиями.

Жидкость из кисты яичника. Жидкость прозрачна или мутновата, желтоватого, желто-зеленого или буро-коричневого цвета, слизистая, с плотностью от 1,005 до 1,050 г/л; отличительным признаком является наличие псевдомуцина. При микроскопии, кроме различного количества эритроцитов и лейкоцитов, находят цилиндрический эпителий, мерцательный и плоский, часто в состоянии жирового перерождения. В коллоидных кистах встречаются особые рода образования — коллоидные тельца, происшедшие из эпителиальных клеток. В дермоидных кистах наряду с плоским эпителием находят волосы, кристаллы холестерина, жирных кислот и гематоидина.

Кисты головного мозга бывают опухолевые, воспалительные, травматические и паразитарные. Жидкости из опухолевых кист содержат различное количество белка и клеточных элементов — опухолевых клеток, иногда резко измененных. В содержимом опухолевых кист гипофизарного хода (карман Ратке) часто встречаются кристаллы холестерина, иногда в большом количестве. Жидкости воспалительных и травматических кист также содержат различное количество белка; клеточных элементов в них мало.

Жидкость из кисты поджелудочной железы часто носит геморрагический характер с плотностью 1,010—1,028 г/л, содержит панкреатические ферменты (определяются биохимическими методами), которые однако могут отсутствовать при застарелых формах. Очень важным является обнаружение в жидкости трипсина.

Пунктаты кистовидных образований

В пунктатах из кистовидных образований разнообразной патологоанатомической природы выявляется жидкое содержимое, иногда в большом (свыше 10 мл) количестве. При микроскопическом исследовании постоянным является наличие лейкоцитов и эритроцитов, жирно-зернистых или плоских клеток и почти всегда кристаллов холестерина или нейтрального жира. При большом содержании холестерина пунктат имеет характерный перламутровый блеск. Примесь лейкоцитов и эритроцитов может сильно варьировать, что обуславливает цвет и мутность пунктата. Количество жирно-зернистых клеток и плоского эпителия, которые представляют собой в большинстве случаев слушившиеся жирно-дистрофированные элементы выстилки кисты, также широко варьирует. Иногда в пунктате можно обнаружить тканевые клетки (в случае нагноения и деструкции кисты).

В содержимом из эпидермоидных кист макроскопически имеются беловатые клочки, которые микроскопически состоят из плоского эпителия, расположенного в виде пластов с нейтральным жиром и часто также с кристаллами холестерина.

Иногда в опухоли имеются значительные очаги размягчения с образованием полостей, содержащих мутную кровянистую жидкость. При пункции такого очага в жидкости могут быть обнаружены соответственные элементы новообразования, лежащие свободно и в плотноватых клочках, иногда же клеточные элементы могут быть с резкой жировой дистрофией, затрудняющей установление их природы.

Гнойные пунктаты зеленовато-серые, буроватые или кровянистые, консистенция их густая, реже вязкая или жидкая. При микроскопическом исследовании обнаруживаются лейкоциты, частью жирно-дистрофированные и распадающиеся, эритроциты в большем или меньшем количестве, клетки соединительнотканного происхождения или грануляционной ткани в виде округлых жирно-дистрофированных клеток, полибластов, ксантомных клеток, фибробластов и др. В гнойных массах очень часто можно обнаружить элементы распада жировой ткани — нейтральный жир, иглы жирных кислот и кристаллы холестерина. Наблюдаются также явления нарушения кровообращения и кровоизлияния в некротизированную ткань в виде кристаллов гематоидина. В плотных тканевых клочках обнаруживаются скопления эластических и коллагеновых волокон.

При актиномикозе в гное свободно и в клочках грануляционной ткани обнаруживаются ксантомные клетки (часто в большом количестве), элементы актиномикотических гранул и сами актиномицеты.

В гнойном пунктате могут быть обнаружены казеозный некроз и элементы туберкулезного бугорка в виде гигантских многоядерных клеток, что способствует обнаружению туберкулезных бактерий и установлению туберкулезного характера процесса. Нередко в гнойном пунктате также могут быть обнаружены элементы рака в виде клеточных комплексов, расположенных свободно и в мелких плотных частицах из опухоли вместе с лейкоцитами.

МОКРОТА

Общеклиническое исследование мокроты

Мокрота — патологическое отделяемое легких и дыхательных путей — бронхов, трахеи, гортани. Клинический анализ мокроты включает описание ее характера, общих свойств и микроскопическое исследование.

Общие свойства

Количество мокроты в норме колеблется от 10 до 100 мл/сут.

Мало мокроты отделяется при острых бронхитах, пневмониях, застойных явлениях в легких, 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 отеке легких. Много мокроты выделяется при нагноительных процессах в легких при условии сообщения полости с бронхом (при абсцессе, бронхоэктатической болезни, гангрене легкого, при туберкулезном процессе в легком, сопровождающемся распадом ткани). Необходимо иметь в виду, что уменьшение количества отделяемой мокроты при нагноительных процессах в легких может являться следствием стихания воспалительного процесса или в других случаях результатом нарушения дренирования гнойной полости,

часто сопровождаясь при этом 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. В норме мокрота бесцветна.

Присоединение гнойного компонента придает мокроте зеленоватый оттенок; наблюдается при абсцессе легкого, гангрене легкого, бронхоэктатической болезни, актиномикозе легкого. При появлении в мокроте примеси свежей крови мокрота окрашивается в различные оттенки красного цвета (мокрота при кровохарканье у больных туберкулезом, актиномикозом, раком легкого, абсцессом легкого, при инфаркте легкого, сердечной астме и отеке легких).

Мокрота ржавого цвета (при крупозной, очаговой и гриппозной пневмонии, при туберкулезе легких с творожистым распадом, застое в легких, отеке легких, при легочной форме сибирской язвы) или мокрота коричневого цвета (при инфаркте легкого) указывает на содержание в ней не свежей крови, а продуктов ее распада (гематин).

Грязно-зеленый или желто-зеленый цвет может иметь мокрота, отделяющаяся при различных патологических процессах в легких, сочетающихся с наличием у больных желтухи.

Желто-канареечный цвет имеет иногда мокрота при эозинофильных пневмониях. Отложение мокроты цвета охры отмечается при сидерозе легкого.

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

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

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

Слоистость мокроты. В норме мокрота на слои не делится.

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

Реакция. В норме мокрота имеет основную или нейтральную реакцию. Разложившаяся мокрота приобретает кислую реакцию.

Характер мокроты. *Слизистая мокрота* выделяется при остром и хроническом бронхите, астматическом бронхите, трахеите. *Слизисто-гнойная мокрота* выделяется при абсцессе легкого, гангрене, гнойном бронхите, обострении хронического бронхита, стафилококковой пневмонии. *Гнойно-слизистая мокрота* характерна для бронхопневмонии. *Гнойная мокрота* бывает при бронхоэктазах, стафилококковой пневмонии, абсцессе, гангрене, актиномикозе легких. *Серозная мокрота* встречается при отеке легкого. *Серозно-гнойная мокрота* бывает при абсцессе легкого. *Кровянистая мокрота* выделяется при инфаркте легких, новообразованиях, пневмонии (иногда), травме легкого, актиномикозе и сифилисе. Следует отметить, что кровохарканье и даже примесь крови к мокроте встречаются не во всех случаях инфарктов легких (в 12—52 % случаев). Поэтому отсутствие кровохарканья не дает оснований отказываться от диагноза инфаркта легкого. Нужно помнить, что не всегда появление обильной примеси крови в мокроте обусловлено легочной патологией. Желудочное, носовое кровотечение, кровотечение из прорвавшейся аневризмы могут имитировать легочное кровотечение.

Микроскопическое исследование

При микроскопическом исследовании мокроты обнаруживают слизь, клеточные элементы, волокнистые и кристаллические образования, грибы, бактерии и паразиты.

Клетки

Альвеолярные макрофаги — клетки ретикулогистиоцитарного происхождения. Большое количество макрофагов бывает при хронических процессах и на стадии разрешения острых процессов в бронхолегочной системе. Альвеолярные макрофаги, содержащие гемосидерин

(«клетки сердечных пороков»), выявляются при инфаркте легкого, кровоизлиянии, застое в малом круге кровообращения. Макрофаги с липидными каплями — признак обструктивного процесса в бронхах и бронхиолах. **Ксантомные клетки (жировые макрофаги)** обнаруживают при абсцессе, актиномикозе, эхинококкозе легких.

Клетки цилиндрического мерцательного эпителия — клетки слизистой оболочки гортани, трахеи и бронхов; обнаруживаются при бронхитах, трахеитах, бронхиальной астме, злокачественных новообразованиях легких.

Плоский эпителий обусловлен примесью слюны и его обнаружение диагностического значения не имеет.

Лейкоциты в небольшом количестве встречаются в каждой мокроте. Большое количество нейтрофилов присутствует в слизисто-гнойной и гнойной мокроте. Эозинофилами богата мокрота при бронхиальной астме, эозинофильной пневмонии, глистных поражениях легких, инфаркте легкого. Эозинофилы могут встречаться в мокроте при туберкулезе и раке легкого. Лимфоциты встречаются в большом количестве при коклюше и реже при туберкулезе.

Эритроциты. Обнаружение единичных эритроцитов в мокроте диагностического значения не имеет. При наличии свежей крови в мокроте определяются неизмененные эритроциты, если же с мокротой отходит кровь, задержавшаяся в дыхательных путях в течение длительного времени, то обнаруживают выщелоченные эритроциты.

Клетки злокачественных опухолей обнаруживают при злокачественных новообразованиях.

Волокна

Эластические волокна появляются при распаде ткани легкого, который сопровождается разрушением эпителиального слоя и освобождением эластических волокон, выделяющихся с мокротой при туберкулезе, абсцессе, эхинококкозе, новообразованиях в легких.

Коралловидные волокна выделяются при хронических заболеваниях легких, например при кавернозном туберкулезе.

Обызвествленные эластические волокна — эластические волокна, пропитанные солями кальция. Присутствие их в мокроте характерно для распада туберкулезного петрификата.

Спирали и 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 легких, сдавливающих бронхи.

Кристаллы Шарко—Лейдена — продукты распада эозинофилов. Обычно появляются в мокроте, содержащей эозинофилы; характерны для бронхиальной астмы, аллергических состояний, эозинофильных инфильтратов в легких, легочной двуустки.

Кристаллы холестерина появляются при абсцессе, эхинококкозе легкого, новообразованиях в легких.

Кристаллы гематоидина характерны для абсцесса и гангрены легкого.

Друзы актиномицета характерны для актиномикоза легких.

Элементы эхинококка появляются при эхинококкозе легких.

Пробки Дитриха — комочки желтовато-серого цвета, имеющие неприятный запах. Состоят из детрита, бактерий, жирных кислот, капелек жира; характерны для абсцесса легкого и бронхоэктатической болезни.

Тетрада Эрлиха состоит из четырех элементов: обызвествленного детрита, обызвествленных эластических волокон, кристаллов холестерина и микобактерий туберкулеза. Появляется при распаде обызвествленного первичного туберкулезного очага.

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

Пневмоцисты появляются при пневмоцистной пневмонии.

Сферулы грибов выявляются при кокцидиоидомикозе легких.

Личинки аскарид выявляются при аскаридозе.

Личинки кишечной угрицы выявляются при стронгилоидозе.

Яйца легочной двуустки выявляются при парагонимозе.

Элементы, обнаруживаемые в мокроте при бронхиальной астме

В норме элементы бронхиальной астмы в мокроте не обнаруживают.

При бронхиальной астме скудное количество слизистой, вязкой мокроты. Макроскопически можно увидеть спирали Куршмана. При микроскопии особенно характерно наличие эозинофилов, цилиндрического эпителия, встречаются кристаллы Шарко—Лейдена.

Бактериоскопическое исследование мокроты

В норме микобактерии туберкулеза в мокроте не обнаруживают.

Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза — бактериоскопическое исследование. Препарат готовят из гнойных частиц мокроты, которые выбирают из 4—6 разных мест. Отобранные частицы тщательно растирают между 2 предметными стеклами до однородной массы. Высушивают на воздухе, фиксируют над пламенем горелки. Окрашивают по Цилю—Нильсену. Микобактерии туберкулеза окрашиваются в красный цвет, все остальные элементы мокроты и бактерии — в синий. Микобактерии туберкулеза имеют вид тонких, слегка изогнутых палочек различной длины, с утолщениями на концах или посередине, располагаются группами и поодиночке. Обнаружение микобактерий туберкулеза не всегда является достоверным признаком характера процесса в легких и требует бактериологического подтверждения.

Исследование мокроты методом флотации

В норме микобактерии туберкулеза в мокроте не обнаруживают.

Метод Поттенджера — метод флотации (обогащение). Применяется при подозрении на туберкулезный процесс в легких после трехкратного отрицательного исследования мокроты на микобактерии туберкулеза обычным методом. Обнаружение микобактерий туберкулеза не всегда является достоверным признаком характера процесса в легких.

Общеклиническое исследование бронхоальвеолярного смыва

Элементы бронхоальвеолярного смыва. В табл. 3.7 приведены нормальные показатели клеточного состава бронхиального смыва (БС) согласно рекомендациям Европейского общества пульмонологов.

Т а б л и ц а 3.7. Состав бронхиального смыва в норме

Клетки	Содержание, %
Бронхиальный эпителий	5—20
Цилиндрический эпителий	4—15
Плоский эпителий	1—5
Макрофаги	64—68
Нейтрофилы	5—11
Лимфоциты	2—4
Тучные клетки	0—0,5
Эозинофилы	0—0,5

Бронхиальный смыв получают следующим образом: конец фибробронхоскопа вводят в устье сегментарного бронха, окклюзируют его, через биопсийный канал проводят полиэтиленовый катетер на 1,5—2 см дистальнее его и через этот катетер в просвет бронха вводят 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, который затем полностью аспирируют. Для получения бронхоальвеолярного смыва катетер продвигают на 6—7 см в глубь сегментарного бронха и дробно вводят 4 порции по 50 мл изотонического раствора натрия хлорида, которые каждый раз полностью аспирируют. Эти смешанные между собой порции носят название бронхоальвеолярного смыва (БАС). Состав бронхоальвеолярного смыва в норме представлен в табл. 3.8.

Т а б л и ц а 3.8. Состав бронхоальвеолярного смыва в норме

Клетки	Содержание %
Общее количество клеток, шт.	10—15
Макрофаги	84—99
Лимфоциты	1—14
Полиморфноядерные	0,1—4
Реснитчатые	1—5
Эозинофилы	1
Эритроциты	5
Недифференцированные лимфоциты	20
Дифференцированные лимфоциты:	
Т-клетки: — хелперы	70
— супрессоры	30
В-клетки	5—10

Исследование БС и БАС используют для оценки уровня и характера воспаления в трахеобронхиальном дереве, выявления опухолевого поражения легких и наличия протеолиза в легочной ткани. В зависимости от задач, стоящих перед клиницистом, исследование БАС может ограничиваться определением количества и видов клеточных элементов или дополниться установлением их функциональной активности, выявлением патогенных микроорганизмов. Если удалить путем центрифугирования клеточные элементы, то в полученном супернатанте можно определить содержание иммуноглобулинов, белков, ферментов и др.

Зависимость между типом эндобронхита и цитологической характеристикой БАС отражена в табл. 3.9.

Т а б л и ц а 3.9. Зависимость между типом эндобронхита и цитологическими показателями БАС [Суанова Л.А., 1996]

Тип эндобронхита	Цитоз (Ц), ·10 ⁹ /л	Альвеолярные макрофаги, %	Нейтрофилы (НЛ), %	Лимфоциты, %	Микрофлора, %
Нет эндобронхита	0,3	88,1	5,6	5,1	1
Катаральный	1,9	32,2	48,0	20,6	8
Катарально-гнойный	2,5	2,4	82,5	15,6	12
Гнойный	23,6	3,1	94,2	2,5	30

Для слежения за протеканием бронхолегочного нагноительного процесса используется интегральный показатель — индекс нейтрофильного цитоза (ИНЦ), который рассчитывают следующим образом:

$$\text{ИНЦ} = \frac{\text{Ц}(\cdot 10^9/\text{л}) \cdot \text{НЛ}(\%)}{100 \%}$$

При гнойном эндобронхите он повышается до 20—30, эффективное лечение заболевания сопровождается его постепенным снижением до нормального уровня (2,5).

Исследование БАС при альвеолитах позволяет получить информацию о степени и характере воспалительного процесса в легких, эффективности проводимого лечения. Различают два основных вида альвеолита в легких: нейтрофильный — сопровождается увеличением в БАС альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, и лимфоцитарный — сопровождается возрастанием в БАС альвеолярных макрофагов и лимфоцитов.

Исследование БС и БАС имеет важное значение в дифференциальной диагностике неспецифической легочной патологии, что отражено в табл. 3.10.

Т а б л и ц а 3.10. Дифференциальная диагностика заболеваний легких по цитограмме БАС
[Черняев Л.А., 1996]

Клетки	Норма	БА	ЭП	ГП	С	ИФА	ХБ
Макрофаги	87	73	45	20	58	69	21
Лимфоциты	12	16	20	77	40	21	9
Нейтрофилы	0,5	2	12	2	1	7	69
Эозинофилы	0,5	9	23	1	1	3	1

Условные обозначения: БА — бронхиальная астма; ЭП — эозинофильная пневмония; ГП — гиперчувствительный пневмонит; С — саркоидоз; ИФА — идиопатический фиброзирующий альвеолит; ХБ — хронический бронхит.

СЛИЗЬ ИЗ НОСА

В норме и при банальном воспалении эозинофильные лейкоциты в секрете из полости носа не обнаруживаются или 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 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 число их различно 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 межприступном периоде встречаются лишь единичные эозинофилы; в других случаях разницы в частоте выявления эозинофилов в секрете в зависимости от его фазы нет. Количество эозинофилов в секрете полости носа зависит от вида аллергена и путей его проникновения в организм; так при ингаляционной аллергии отмечается выраженная эозинофилия, а при пищевой сенсибилизации число 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 является важным диагностическим признаком не только аллергического ринита, но и вообще респираторных аллергозов.

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 имеется большое количество тучных клеток и эозинофилов, т.е. нарастание количества этих клеток идет параллельно, а в период ремиссии число тех и других снижается, но эозинофилов всегда больше, чем тучных клеток. При исследовании секрета полости носа обращают внимание на присутствие *бокаловидных клеток*, наличие которых также свидетельствует о местной аллергии.

СПИННОМОЗГОВАЯ ЖИДКОСТЬ

Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости

Показатели спинномозговой жидкости в норме

Спинномозговая жидкость (СМЖ) образуется в желудочках мозга путем пропотевания плазмы крови через стенки сосудов, а также секреторируется клетками сосудистых сплетений. Из желудочков она поступает в цистерны мозга и субарахноидальное пространство. За сутки образуется от 400 до 600 мл СМЖ.

Исследование СМЖ имеет важное диагностическое значение при заболеваниях центральной нервной системы и мозговых оболочек, таких, как энцефалиты (воспаление голов-

ного мозга), менингиты (воспаление твердой мозговой оболочки), арахноидиты (воспаление паутинной оболочки), сифилис мозга, нарушения мозгового кровообращения, опухоли, травмы.

Общеклиническое исследование СМЖ включает исследование ее физико-химических свойств и клеточного состава. Показатели СМЖ в норме приведены в табл. 3.11.

Т а б л и ц а 3.11. Показатели спинномозговой жидкости в норме

Характеристика	Показатель
Цвет	Бесцветная
Прозрачность	Прозрачная
Плотность: люмбальная жидкость	1,006—1,007
вентрикулярная жидкость	1,002—1,004
Реакция	Слабо основная
Белок: люмбальная жидкость	0,20—0,30 г/л
вентрикулярная жидкость	0,10—0,22 г/л
Глобулиновые реакции: реакция Панди	Отрицательная
реакция Нонне—Апельта	Отрицательная
Глюкоза: люмбальная жидкость	2,8—3,9 ммоль/л
вентрикулярная жидкость	2,8—3,9 ммоль/л
Хлориды: люмбальная жидкость	120—130 ммоль/л
вентрикулярная жидкость	120—130 ммоль/л
Цитоз: люмбальная жидкость	7—10 клеток/3 мкл ($2-3 \cdot 10^6$ /л)
вентрикулярная жидкость	0—3 клеток/3 мкл ($0-1 \cdot 10^6$ /л)
Изучение нативных и окрашенных препаратов	Нейтрофилы — 2—4 %, Лимфоциты — 60 ± 20 %, Моноциты — 30 ± 10 %, Эозинофилы и эпендимциты — редко

Показатели спинномозговой жидкости при патологии

Ксантохромная окраска (желтая, желто-серая, желто-бурая, зеленая) появляется при желтухах; опухолях мозга, богатых сосудами и близко расположенных к ликворному пространству; кистах; субарахноидальном введении больших доз пенициллина; у новорожденных такая окраска носит физиологический характер.

Красный цвет (эритрохромия) придает СМЖ неизменная кровь, которая может быть результатом травмы, кровоизлияния.

Темно-вишневый или темно-бурый цвет бывает при гематомах и в жидкостях из кист.

Помутнение СМЖ может быть при гнойных менингитах, прорыве абсцесса в подпаутинное пространство, полиомиелите, туберкулезном и серозном менингитах (появление мутности сразу или после стояния жидкости в течение суток).

Изменение плотности СМЖ при различных заболеваниях отражено в табл. 3.12.

Т а б л и ц а 3.12. Показатели плотности спинномозговой жидкости при различных заболеваниях

Увеличение	Снижение
Воспалительные процессы мозговых оболочек Травмы головного мозга	Гидроцефалия

Воспалительные процессы мозговых оболочек сдвигают рН в кислую сторону.

Увеличение белка в СМЖ может быть при туберкулезном, гнойном, серозном менингитах, нарушении гемодинамики, после операций на мозге, при опухоли мозга, полиомиелите, травме головного мозга с субарахноидальным кровоизлиянием, нефрите с уреимией, сифилитическом параличе.

При остром воспалении повышается фракция альфа-глобулинов, при хронических — бета- и гамма-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 СМЖ крови всегда дает положительные глобулиновые реакции.

Изменение содержания глюкозы в СМЖ при различных заболеваниях отражено в табл. 3.13.

Т а б л и ц а 3.13. Изменение содержания глюкозы в СМЖ при различных заболеваниях

Содержание глюкозы	
увеличение	уменьшение
Энцефалиты Опухоли мозга Сифилис ЦНС Сахарный диабет Иногда при тетании и столбняке	Менингиты: туберкулезный; стрептококковый; менингококковый и др. Опухоли мягкой мозговой оболочки

Изменение содержания хлоридов в СМЖ отражено в табл. 3.14.

Т а б л и ц а 3.14. Изменение содержания хлоридов в СМЖ при различных заболеваниях

Хлориды	
увеличение	уменьшение
Опухоли мозга Абсцессы Эхинококк Рассеянный склероз Уремия Нефрит Прогрессивный паралич	Туберкулезный менингит и другие бактериальные менингиты

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 наблюдается при острых гнойных менингитах, абсцессе.

Лимфоцитарный плеоцитоз наблюдается в послеоперационном периоде при нейрохирургических операциях, хроническом воспалении оболочек мозга (туберкулезный менингит, цистицеркозный арахноидит), вирусном, сифилитическом, грибковом менингоэнцефалите.

Нерезкий плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов — при локализации процесса в глубине мозговой ткани. Неизмененные нейтрофилы наблюдаются при попадании свежей крови в ликвор при операциях на мозге, при остром воспалении; измененные нейтрофилы — при затухании воспалительного процесса. Сочетание неизмененных и измененных нейтрофилов указывает на обострение воспаления. Резкое появление большого нейтрофильного плеоцитоза наблюдается при прорыве абсцесса в ликворные пространства.

При полиомиелите в начале заболевания преобладают нейтрофилы, а затем лимфоциты.

Эозинофилы наблюдаются при субарахноидальных кровоизлияниях, токсических, реактивных, туберкулезных, сифилитических, эпидемических менингитах, опухолях, цистицеркозе головного мозга.

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

Макрофаги могут наблюдаться при нормальном цитозе после кровотечения и при воспалительном процессе. Большое количество макрофагов в СМЖ можно обнаружить при ее санации в послеоперационном периоде. 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 (краниофарингиомы, эпендимомы).

Эпителиальные клетки определяются при новообразованиях оболочек, иногда при воспалительном процессе, внутриканальном введении химиопрепаратов.

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

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

Наиболее важное значение исследование СМЖ имеет для диагностики менингитов, геморрагического и ишемического инсультов, закрытой черепно-мозговой травмы, поэтому изменения показателей СМЖ при этих заболеваниях необходимо рассмотреть более подробно.

Спинномозговая жидкость при менингитах

Исследование СМЖ является единственным методом, позволяющим быстро диагностировать менингит [Виленский Б.С., 1986]. Отсутствие воспалительных изменений в ликворе всегда позволяет исключить диагноз менингита. Помимо установления диагноза, лабораторные исследования позволяют дифференцировать гнойный менингит от серозного, установить возбудитель заболевания, определить степень выраженности синдрома интоксикации, а также контролировать эффективность проводимой этиопатогенетической терапии.

Этиологический диагноз менингита устанавливают с помощью бактериоскопических и бактериологических методов, вирусологических и серологических исследований.

По этиологической структуре гнойные бактериальные менингиты неоднородны. Три основных агента ответственны за этиологию гнойных бактериальных менингитов: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus*. На долю этих возбудителей приходится около 80—90 % всех бактериологически подтвержденных случаев заболевания гнойными бактериальными менингитами [Демина А.А., Девяткина Н.П., 1984; Bonel F., 1980].

Бактериоскопия СМЖ благодаря характерной морфологии менингококков и пневмококков является быстрым, легким и довольно точным экспресс-методом, дающим при первой люмбальной пункции положительный результат в 1,5 раза чаще, чем рост культуры [Чибирас П.П. и др., 1986]. Одновременное исследование СМЖ и крови методом микроскопии существенно дополняют друг друга. При одновременной бактериоскопии проб СМЖ и крови в первый день госпитализации больных с менингококковым менингитом число положительных результатов может превышать 90 %, к третьему дню госпитализации этот показатель снижается до 60 % у детей и до 0 % у взрослых [Ильина Т.В., Демина А.А., 1996].

При туберкулезном менингите бактериоскопические исследования СМЖ дают часто отрицательный результат. Однако процент нахождения туберкулезных палочек в СМЖ оказывается тем выше, чем более тщательно проведены поиски. Типично для данной формы менингита выпадение в СМЖ при ее стоянии в пробирке в течение 12—24 ч нежной фибриновой паутинообразной сеточки, напоминающей опрокинутую елочку; реже она принимает вид грубых хлопьев. Микобактерии туберкулеза при бактериоскопии чаще всего (в 80 % случаев) обнаруживают именно в фибриновой сеточке [Фридман А.П., 1957]. Нередко, однако, отмечается отсутствие микобактерий в люмбальном пунктате при обнаружении их в цистернальной СМЖ.

Этиология острых вирусных менингитов представлена весьма широко. Наиболее частыми возбудителями вирусного менингита являются вирус эпидемического паротита и группа энтеровирусов — около 2/3 всех вирусных менингитов [Гавура В.В., 1983].

Плеоцитоз — характернейшая черта изменения СМЖ при менингитах. По числу клеток в СМЖ различают серозный и гнойный менингит. При серозном менингите число клеточных элементов в СМЖ увеличивается до $0,5-0,6 \cdot 10^9/\text{л}$, при гнойном — более $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$. Исследование СМЖ должно быть проведено не позже чем через 1 ч после ее получения.

СМЖ при гнойном менингите обычно бывает мутной: от слегка мутноватой, как бы забеленной молоком, до густо зеленой, гнойной, иногда ксантохромной. Количество форменных элементов в СМЖ колеблется в широких пределах, преобладают нейтрофилы. У многих больных уже в первые сутки заболевания цитоз достигает $12-30 \cdot 10^9/\text{л}$ [Зинченко А.П., 1986]. Плеоцитоз и его характер отражают остроту воспалительного процесса в оболочках мозга, а в дальнейшем его динамику. Благоприятное течение гнойного менингита сопровождается уменьшением относительного числа нейтрофилов в СМЖ и увеличением относительного содержания лимфоцитов [Фридман А.П., 1957]. Встречаются случаи гнойного менингита с типичной клинической картиной и сравнительно небольшим плеоцитозом, что, по-видимому, связано с возникающей частичной блокадой субарахноидального пространства [Макаров А.Ю., 1984]. Отчетливой корреляции между выраженностью плеоцитоза и тяжестью заболевания может не выявляться [Цукер М.Б., 1975].

Содержание белка в СМЖ при гнойном менингите обычно повышено до $0,6-10$ г/л и уменьшается по мере санации ликвора. Количество белка и цитоз чаще всего увеличиваются параллельно, но в отдельных случаях при высоком цитозе уровень белка остается нормальным. Большое содержание белка в СМЖ чаще встречается при тяжелых формах гнойного менингита, протекающих с синдромом эпендидимита, а наличие его в высоких концентрациях в период выздоровления указывает на внутричерепное осложнение (блок ликворных путей, дуральный выпот, абсцесс мозга). Сочетание низкого плеоцитоза с высоким содержанием белка — особенно неблагоприятный прогностический признак.

Гнойные менингиты характеризуются значительным изменением биохимических показателей СМЖ. У большинства больных с первых дней болезни отмечается снижение глюкозы в СМЖ (ниже 3 ммоль/л); при летальных исходах содержание глюкозы снижается до следовых концентраций. Снижение содержания глюкозы в СМЖ ($< 2,2$ ммоль/л) наблюдается у 60 % больных, а отношение уровня глюкозы в СМЖ к таковому в крови у 70 % больных составляет менее $0,31$ [Tunkel A.R., Scheld W.M., 1996]. Увеличение содержания глюкозы почти всегда является прогностически благоприятным признаком.

В развитии менингококкового менингита при исследовании СМЖ можно проследить несколько стадий. Сначала наблюдается повышение внутричерепного давления, затем в ликворе появляется нейтрофильный маловыраженный цитоз, и только позднее отмечаются типичные для гнойного менингита изменения. В связи с такой стадийностью развития менингококкового менингита СМЖ, исследованная в первые часы болезни, у $24,7$ % больных бывает нормальной [Лобзин В.С., 1983]. В дальнейшем течении заболевания при недостаточно энергичных лечебных мероприятиях могут наблюдаться гнойный вид СМЖ, высокий нейтрофильный плеоцитоз до $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и выше (в среднем $2-3 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение содержания белка до $1,0-16,0$ г/л. Содержание белка в СМЖ соответствует тяжести состояния больного. Наиболее высоких цифр его концентрация достигает у больных, находящихся в коматозном состоянии [Лобзин В.С. и др., 1976]. Под влиянием лечения нейтрофильный плеоцитоз уменьшается и переходит в лимфоцитарный.

При туберкулезном менингите СМЖ прозрачна, бесцветна или слегка опалесцирует. Плеоцитоз колеблется в широких пределах (от $50 \cdot 10^6/\text{л}$ до $3 \cdot 10^9/\text{л}$), в зависимости от стадии заболевания, составляя к $5-7$ -му дню болезни $100-300 \cdot 10^6/\text{л}$. При отсутствии этиотропного лечения число клеток в СМЖ постепенно нарастает от начала до конца заболевания. Наблюдается, однако, и внезапное уменьшение числа клеток в СМЖ после повторной люмбальной пункции, произведенной спустя 24 ч после первой пункции [Фридман А.П., 1957]. Плеоцитоз с самого начала заболевания носит преимущественно лимфоцитарный характер. Однако нередко в начале болезни в СМЖ выявляется смешанный лимфоцитарно-нейтрофильный плеоцитоз, что считается более типичным для миллиарного туберкулеза с обсеменением мозговых оболочек. В составе цитограммы могут встречаться плазматические клетки, макрофаги, трансформированные лимфоциты. Большое количество моноцитов и макрофагов в СМЖ свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания [Kolmel H., 1979]. «Пестрота» клеточного состава, когда наряду с явным преобладанием лимфоцитов встречаются нейтрофилы, моноциты, макрофаги и гигантские лимфоциты, является характерным для туберкулезного менингита [Schneider E. et al., 1979].

Общее содержание белка в СМЖ при туберкулезном менингите обычно всегда повышено до $2-3$ г/л, причем белок увеличивается до появления плеоцитоза и исчезает после значительного его уменьшения, т.е. в первые дни заболевания характерна белково-клеточная диссоциация [Фридман А.П., 1971]. Для современных атипичных форм туберкулезного менингита характерно отсутствие типичной белково-клеточной диссоциации [Бондарев Л.С., Раствунцев Л.П., 1986].

При туберкулезном менингите рано выявляется снижение концентрации глюкозы в СМЖ до 0,83—1,67 ммоль/л и ниже [Дубинина Г.Н. и др., 1979]. У части больных отмечается снижение в СМЖ содержания хлоридов.

При серозных менингитах вирусной этиологии СМЖ прозрачна или слегка опалесцирует. В ней отмечается небольшой плеоцитоз (от нескольких десятков до сотен и редко до $1-2 \cdot 10^9$ /л и выше) с преобладанием лимфоцитов [Макаров А.Ю., 1958]. У части больных в начальной стадии заболевания могут преобладать нейтрофилы, что характерно для более тяжелого течения заболевания и менее благоприятного прогноза. Концентрация общего белка в СМЖ обычно нормальная или умеренно повышена до 0,6—1,6 г/л [Макаров А.Ю., 1984]. У части больных выявляется сниженная концентрация белка, обусловленная гиперпродукцией ликвора.

Спинальная жидкость при закрытой черепно-мозговой травме

Показатели СМЖ при закрытой черепно-мозговой травме, в частности наличие в ней примеси крови, в значительной степени зависят от ее тяжести. У больных с сотрясением головного мозга СМЖ обычно бесцветна, прозрачна, не содержит эритроцитов (или их количество незначительно). Для острого периода ушиба головного мозга и сдавления головного мозга присутствие крови в СМЖ закономерно. Количество эритроцитов в СМЖ колеблется от $100 \cdot 10^6$ /л до $35 \cdot 10^9$ /л, а при массивном субарахноидальном кровоизлиянии достигает $1-3 \cdot 10^{12}$ /л [Бургман Г.П., 1976]. В зависимости от этого цвет СМЖ может быть от сероватого до красного. Визуально примесь крови удаётся установить, если количество эритроцитов составляет около $1 \cdot 10^9$ /л, которое проявляется опалесценцией СМЖ, при наличии $2 \cdot 10^9$ /л эритроцитов появляется едва заметное розовое окрашивание, при наличии $4-5 \cdot 10^9$ /л эритроцитов жидкость приобретает геморрагический характер.

У больных с сотрясением головного мозга в 1—2-й день после травмы цитоз СМЖ остается обычно нормальным, на 3—4-й день проявляется умеренно выраженный плеоцитоз ($78 \cdot 10^6$ /л), который снижается до нормальных цифр на 5—7-й день [Бургман Г.П. и др., 1982]. В ликворограмме лимфоциты с наличием незначительного количества нейтрофилов и полибластов, макрофаги, как правило, отсутствуют. У больных с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести плеоцитоз в 1—2-й день в среднем равен $160 \cdot 10^6$ /л, а при ушибах мозга тяжелой степени он достигает нескольких тысяч клеток, умноженных на 10^6 /л. На 5—10-е сутки плеоцитоз достоверно снижается, но не достигает нормы и в последующие 11—20-е сутки.

Характер плеоцитоза в остром периоде травмы при ушибах и сдавлении головного мозга зависит от присутствия в СМЖ крови. Часто встречаются макрофаги с гемосидерином. При попадании крови в СМЖ из-за раздражения оболочек мозга развивается реактивный плеоцитоз. Это приводит к задержке нормализации клеточного состава СМЖ до 3—4 нед и более. При небольшом количестве эритроцитов выявляют незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, исчезающий через 1—2 нед. Развитие в виде осложнения ЗЧМТ гнойного менингита сопровождается резким изменением характера плеоцитоза, который в 70—100 % представлен нейтрофилами.

Острый период ЗЧМТ характеризуется увеличением общего белка в СМЖ, которое коррелирует с тяжестью повреждения. У больных с сотрясением головного мозга и ушибами мозга легкой степени (без крови в ликворе) в 1—2-й день после травмы уровень белка остается в норме, на 3—4-й день он незначительно повышается (до 0,36—0,8 г/л) и к 5—7-му дню возвращается к норме [Бургман Г.П., Лобкова Т.Н., 1968]. При ушибах головного мозга легкой степени (с примесью крови в ликворе) и средней степени тяжести содержание белка в ликворе в среднем составляет 1 г/л в 1-е сутки после травмы и не приходит к норме к 11—20-м суткам. При тяжелых повреждениях головного мозга с летальным исходом содержание общего белка в СМЖ может быть очень высоким — до 3—10 г/л.

Спинальная жидкость при геморрагическом инсульте

Характерный признак геморрагического инсульта — изменение цвета СМЖ в зависимости от количества эритроцитов, попавших в ликворные пути в результате прорыва крови в желудочки мозга и субарахноидальное пространство. Цвет ликвора меняется за счет

примеси крови у 80—95 % больных [Лобкова Т.Н. и др., 1973; Thompson E., Dreen J., 1977]. На протяжении первых 24—36 ч СМЖ содержит явную примесь крови, а в более поздний срок она может быть либо кровянистой, либо ксантохромной. Однако при небольших очагах, расположенных вдалеке от ликворных путей, или в случае их блокады у 20—25 % больных эритроциты в СМЖ не определяются [Беленькая Р.М., 1972]. Кроме того, эритроциты в СМЖ могут отсутствовать при люмбальной пункции в самые первые часы после начала кровоизлияния — прежде чем кровь, излившаяся в субарахноидальное пространство или проникшая в желудочки в результате прорыва гематомы, «достигнет» спинального уровня. Важное значение имеет правильная дифференциация «путевой», искусственной примеси крови (вследствие неудачно проведенной люмбальной пункции) от наличия крови в ликворе после геморрагического инсульта. В этих случаях при люмбальной пункции берут 2—3 порции СМЖ в разные пробирки. Если примесь крови имеет искусственный характер, в каждой последующей порции СМЖ число эритроцитов будет уменьшаться, при истинном кровоизлиянии в мозг число эритроцитов во всех порциях останется стабильным.

Количество эритроцитов в СМЖ при геморрагическом инсульте колеблется от $0,7 \cdot 10^9$ /л до $2,7 \cdot 10^{12}$ /л. Подсчет эритроцитов в СМЖ позволяет с известным приближением судить об объеме излившейся крови, т.е. о степени тяжести поражения мозга [Лобкова Т.Н., 1978; De Chiro G. et al., 1976]. Приводим пример такого расчета: если число эритроцитов в периферической крови у больного с геморрагическим инсультом равно $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, а в СМЖ обнаруживается $450 \cdot 10^9$ /л эритроцитов, то, следовательно, в 1 л ликвора содержится 0,1 л крови ($450 \cdot 10^9$ /л : $4,5 \cdot 10^{12}$ /л). Среднее количество ликвора у взрослого равно 0,12—0,15 л (120—150 мл). Умножив общее количество ликвора на 0,1, получаем, что в данном случае в ликворное пространство проникло 0,012—0,015 л крови (12—15 мл).

Выраженность эритрохромии СМЖ во многом определяется локализацией очага кровоизлияния, наибольшее количество крови обнаруживается при прорывах крови в желудочковую систему, наблюдающихся у 60 % больных с геморрагическим инсультом [Верещагин Н.В. и др., 1982]. Имеется параллелизм между количеством эритроцитов в СМЖ и степенью заполнения кровью желудочков [Лобкова Т.Н. и др., 1973]. Так, в случаях массивного прорыва крови количество эритроцитов в СМЖ более $150 \cdot 10^9$ /л, при заполнении кровью лишь боковых желудочков — $12—28 \cdot 10^9$ /л; в случаях, когда кровь находится только в одном боковом желудочке при незначительном просачивании из гематомы, — $3—6 \cdot 10^9$ /л.

Вторым важным признаком изменения СМЖ при геморрагическом инсульте является ксантохромия, которая выявляется у 70—75 % больных [Макаров А.Ю., 1984]. Ксантохромия обычно обнаруживается на 2-е сутки и исчезает через 2 нед после инсульта, но может держаться и дольше. Выраженность ксантохромии в определенной мере зависит от количества эритроцитов в ликворе. Она появляется намного раньше (через 2—7 ч) после кровоизлияния у больных с очень большим количеством эритроцитов в СМЖ, что объясняется снижением индивидуальной резистентности эритроцитов, вследствие чего ускоряется их распад [Spigel A., 1954].

При латеральном расположении очага или в глубинных отделах полушарий, не соприкасающихся с ликворопроводящими путями, ликвор может быть бесцветным и прозрачным, а эритроциты отсутствовать и при микроскопическом исследовании. Быстро развившийся отек мозга, вызвавший блок ликворопроводящих путей, препятствует поступлению эритроцитов в СМЖ. Именно такие ситуации являются поводом к диагностическим ошибкам — постановке диагноза «ишемический инсульт».

Повышенное содержание белка в СМЖ встречается у 93,9 % больных с геморрагическим инсультом [Ходжимухамедов У.Т. и др., 1987]. Количество его колеблется от 0,34 до 10 г/л и выше, при этом у 67,9 % больных содержание белка выше 1 г/л.

Плеоцитоз выявляют у 71,1 % больных с геморрагическим инсультом и у большинства больных он не превышает $500 \cdot 10^6$ /л клеток в СМЖ. Геморрагический характер СМЖ характеризуется нарастающим в течение 4—6 дней плеоцитозом, исчисляющимся от $13 \cdot 10^6$ /л до $3,37 \cdot 10^9$ /л [Лобкова Т.Н. и др., 1973]. Плеоцитоз связан не только с прорывом крови в ликворные пути, но и с реакцией оболочек мозга на излившуюся кровь [Perzillini C. et al., 1985]. В связи с этим важно определить, какое количество клеток ликвора обусловлено примесью крови и каков истинный цитоз СМЖ. Для этого необходимо учитывать, что на каждые $1 \cdot 10^3$ эритроцитов приходится 1 лейкоцит. Подсчитав точное число эритроцитов в СМЖ, можно получить ориентировочное представление о количестве лейкоцитов, попавших в СМЖ с кровью.

В единичных случаях при кровоизлиянии в мозг выявляется нормальный цитоз СМЖ, что связано с ограниченными гематомами без прорыва в ликворное пространство либо с неактивностью оболочек мозга.

При субарахноидальных кровоизлияниях примесь крови к ликвору настолько велика, что такой ликвор визуально почти неотличим от чистой крови. Количество эритроцитов в СМЖ имеет определенную динамику изменений. В 1-й день после кровоизлияния количество эритроцитов, как правило, не превышает $200-500 \cdot 10^9/\text{л}$, в дальнейшем их количество увеличивается и колеблется в пределах от $700 \cdot 10^9/\text{л}$ до $2 \cdot 10^{12}/\text{л}$. В самые первые часы после развития небольших по объему субарахноидальных кровоизлияний при люмбальной пункции может быть получен прозрачный ликвор, однако к концу 1-х суток в нем макроскопически обнаруживается примесь крови, а при микроскопии — очень большое количество эритроцитов [Виленский Б.С., 1986]. Причины отсутствия примеси крови в СМЖ могут быть те же, что и при геморрагическом инсульте.

Плеоцитоз при субарахноидальном кровоизлиянии в основном нейтрофильный, имеет выраженный характер (свыше $400-800 \cdot 10^9/\text{л}$), иногда возрастает до $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, к 5-м суткам нейтрофильный плеоцитоз сменяется лимфоцитарным [Боголепов Н.К., 1971]. Кроме нейтрофилов и лимфоцитов, в СМЖ уже через несколько часов после кровоизлияния выявляются макрофаги, которые можно считать маркерами субарахноидального кровоизлияния [Vahar-Matiar H. et al., 1973].

Повышение общего белка в СМЖ обычно соответствует степени кровоизлияния и может достигать 7—11 г/л и выше [Макаров А.Ю., 1984].

Спинномозговая жидкость при ишемическом инсульте

При ишемическом инсульте СМЖ бесцветна, прозрачна, без примеси крови. У 66 % больных с ишемическим инсультом цитоз СМЖ остается в пределах нормы, у остальных повышается от 15 до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ клеток; в этих случаях выявляют характерные инфаркты мозга, близко расположенные к ликворным путям [Беленькая Р.М., Лобкова Т.Н., 1976]. Плеоцитоз преимущественно лимфоидно-нейтрофильный, обусловлен реактивными изменениями вокруг обширных ишемических очагов.

У половины больных с ишемическим инсультом определяется нормальное содержание белка в СМЖ, у остальных в пределах 0,34—0,82 г/л, реже до 1 г/л и в единичных случаях до более высоких цифр [Шмидт Е.В., 1975]. Повышение содержания белка в ликворе в основном обусловлено некрозом мозговой ткани, а также повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера. Количество белка в СМЖ может увеличиваться к концу первой недели после инсульта и держаться свыше 1,5 мес. Довольно характерным для ишемического инсульта является белково-клеточная (увеличенное содержание белка в СМЖ при нормальном цитозе) или клеточно-белковая диссоциация [Вирозуб Е.И., 1982].

Бактериоскопическое исследование спинномозговой жидкости

В норме микобактерий туберкулеза в спинномозговой жидкости нет.

Бактериоскопическое исследование проводят, окрашивая мазки из осадка спинномозговой жидкости, полученного после центрифугирования, и из фибриновой пленки, захватывающей микобактерии туберкулеза. Приготовленные мазки красят по Цилю—Нильсену. Микобактерии туберкулеза чаще обнаруживают в свежих случаях заболевания (у 80 % больных туберкулезным менингитом). В случае отрицательного или сомнительного бактериоскопического исследования туберкулез диагностируют методом посева или биологической пробой.

ЖЕЛУДОЧНОЕ СОДЕРЖИМОЕ

Общеклиническое исследование желудочного содержимого

Желудочный сок — секрет трубчатых желез, расположенных в слизистой желудка; участвует в сложном процессе пищеварения; секретруется через 5—10 мин после приема 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 функ-

ционального исследования секреции желудка является метод *фракционного зондирования* с применением стимулятора желудочной секреции (пробный завтрак). Суть метода заключается в том, что после введения зонда в желудок извлекается все содержимое желудка — порция натошак; в дальнейшем в отдельные емкости каждые 15 мин собирают 4 порции желудочного сока. Раздражителем при этом является введенный в желудок зонд (первая фаза секреции, или базальная секреция); затем через зонд в желудок вводят пищевой раздражитель (капустный сок, мясной бульон, «алкогольный» или «кофеиновый» завтрак). Через 10 мин после введения пищевого раздражителя извлекают 10 мл желудочного содержимого, а еще через 15 мин откачивают все содержимое желудка — остаток пробного завтрака. В дальнейшем в течение часа через каждые 15 мин извлекают в отдельные стаканчики все желудочное содержимое (вторая фаза секреции, или стимулированная секреция).

Показатели желудочного содержимого

Цвет. В норме желудочный сок желтовато-белого цвета. Примесь крови придает желудочному соку различные оттенки красного цвета: при свежем кровотечении — алый, при медленно развивающемся кровотечении, если кровь находится в желудке длительное время, — коричневый. Желчь придает желудочному соку зеленый цвет, так как билирубин желчи переходит в биливердин. При ахилии биливердин не образуется и желудочный сок при примеси желчи в этом случае имеет желтый 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 ахилии (отсутствие соляной кислоты) может появляться запах органических кислот — уксусной, молочной, масляной.

Объем желудочного сока. Определяют натошак: а) объем базальной секреции; б) объем желудочного содержимого, извлекаемого через 25 мин после пробного завтрака (остаток) и в) объем желудочного сока, выделенного за 1 ч (часовое напряжение секреции). Часовым напряжением 1-й фазы секреции считают сумму объемов 2, 3, 4 и 5-й порций после введения зонда (без пробного завтрака). Часовым напряжением 2-й фазы секреции считают сумму объемов 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 — совокупность 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-соляно-кислых комплексов; при гастрите, кровоточащей язве, распаде опухоли количество белка в желудке увеличивается, при этом может нарастать и содержание связанной соляной кислоты.
- Свободная соляная кислота — диссоциированная форма в виде H^+ и Cl^- .
- Дебит соляной кислоты — абсолютное количество соляной кислоты, выделившееся за определенное время.
- Кислотный остаток — все кислые компоненты желудочного сока, кроме соляной кислоты, т.е. кислые соли и органические кислоты.

Показатели желудочной секреции в норме приведены в табл. 3.15.

Т а б л и ц а 3.15. Показатели секреции желудка в норме [Фяшзон-Рысс Ю.И., 1972]

Секреция желудка	Кислотность в титрационных единицах		Дебит HCl, ммоль/ч	Дебит свободной HCl, ммоль/ч	Объем желудочного содержимого, мл
	общая	свободная HCl			
Натошак	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

Содержание пепсина. Нормальное содержание пепсина, определяемое методом Туголукова, составляет натощак 0—21 г/л; после пробного капустного завтрака — 20—40 г/л. Содержание пепсина — важный показатель в диагностике ахилии — состояния, при котором в желудочном соке отсутствуют соляная кислота и пепсин. Ахилия сопровождается анемией Аддисона—Бирмера, но не свойственна другим формам В₁₂-дефицитных анемий. Ахилия, сопутствующая особой форме гастрита — ригидному гастриту, требует дополнительных исследований для исключения рака желудка.

В клинической практике исследуют нестимулированную (базальную) и стимулированную желудочную секрецию. В качестве стимуляторов применяют энтеральные (капустный отвар, мясной бульон, алкогольный завтрак) и чаще наиболее физиологически адекватные парентеральные стимуляторы — гастрин и его синтетические аналоги (пентагастрин) и гистамин.

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 объеме кислотной секреции. Гистамин применяют для дифференциальной диагностики органической ахлоргидрии, зависящей от атрофических изменений слизистой оболочки желудка, от функциональной, связанной с торможением желудочной секреции. Нормальные величины основных показателей желудочной секреции при стимуляции гистамином приведены в табл. 3.16.

Т а б л и ц а 3.16. Основные показатели базальной, субмаксимальной и максимальной секреции желудка при стимуляции гистамином в норме [Фишзон-Рысс Ю.И., 1972]

Основные показатели секреции желудка	Секреция желудка		
	базальная	субмаксимальная	максимальная
Объем 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

Секция

Если при исследовании со стимуляцией гистамином в желудочном соке обнаруживают соляную кислоту, то ахлоргидрия, выявленная ранее зондированием без применения гистамина, расценивается как функциональная. При органической ахлоргидрии после введения гистамина свободная соляная кислота не появляется. Органической ахлоргидрией сопровождаются анемия Аддисона—Бирмера, атрофический гастрит и часто рак желудка. Функциональная ахлоргидрия наблюдается при патологических процессах, сопровождающихся угнетением желудочной секреции, а в ряде случаев может быть реакцией на само зондирование.

Простой и двойной гистаминовый тесты (подкожное введение 0,08 мл раствора гистамина гидрохлорида на 1 кг массы тела обследуемого) относятся к методам субмаксимальной стимуляции желудочной секреции. При максимальном гистаминовом тесте Кейя подкожно вводят раствор гистамина дигидрохлорида из расчета 0,024 мг на 1 кг массы тела больного. За 30 мин до введения гистамина вводят 2 мл 2 % раствора супрастина для предупреждения его токсического действия. Метод Кейя применяют главным образом в научных исследованиях [Курьгин А.А., Матросова Е.М., 1986].

Микроскопическое исследование. Микроскопически исследуют порцию желудочного сока, полученную натощак: 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 наблюдается во время приступов острого аппендицита, острого холецистита. Уменьшение количества желудочного сока характерно для ускоренного опорожнения желудка и при понижении секреции.

Слизь в значительных количествах обнаруживают при гастритах и язвенной болезни. При органических поражениях слизистой оболочки, гастритах, язвенной болезни, полипозе и раке в ней присутствуют лейкоциты или их ядра, клетки цилиндрического эпителия, отложения солянокислого гематина.

Увеличение содержания пепсина в желудочном соке характерно для язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертиреоза, сахарного диабета, после введения АКТГ. Снижение или полное отсутствие пепсина в желудочном соке выявляется при атрофическом гастрите, пернициозной анемии, гипертиреозе, болезни Аддисона, неврозах, интоксикациях.

Свободная соляная кислота снижается при гипацидном гастрите. Полное отсутствие свободной соляной кислоты (ахлоргидрия) выявляется при хронических анацидных гастритах, новообразованиях желудка, интоксикациях, инфекционных заболеваниях. При отсутствии свободной соляной кислоты желательно определить наличие (качественная реакция) и количество связанной соляной кислоты для выяснения степени ахлоргидрии. При отсутствии свободной, но наличии связанной HCl говорят об относительной ахлоргидрии; при отсутствии и той и другой — об абсолютной ахлоргидрии. Отсутствие в желудочном содержимом соляной кислоты и пепсина называют ахилией. Ахилия выявляется при хроническом атрофическом гастрите, злокачественных новообразованиях, анемии Аддисона—Бирмера, при инфекционных заболеваниях, интоксикациях, сахарном диабете, гипоавитаминозах (редко).

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

Содержание связанной HCl повышается при увеличении в желудке массы субстрата для связывания со свободной HCl (пища, гной, слизь, кровь, продукты тканевого распада), т.е. при застойных явлениях, воспалении, опухолях и др.

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

Застойный желудочный сок, в котором образуется молочная кислота (результат жизнедеятельности палочек молочно-кислого брожения или продукт метаболизма раковой опухоли), сопровождается появлением растительной клетчатки (непереваренной и переваримой), жира, сарцин, дрожжевых грибков, эпителия, лейкоцитов, эритроцитов. Палочки молочно-кислого брожения встречаются обычно в отсутствие 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 выявляется 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 желчи помогает уточнить характер патологичес-

кого процесса. При многомоментном фракционном зондировании желчь собирают в отдельные пробирки через каждые 5 или 10 мин, фиксируют время истечения каждой порции желчи, ее количество. Результаты отражают в диаграммах [Скуя Н.А., 1972]. Для получения порции желчи из желчного пузыря (порция В) в качестве стимулятора обычно применяют 33 % раствор сульфата магния (около 50 мл). Сульфат магния, как и холецистокинин, вызывает сокращение желчного пузыря.

Количество желчи и фазы желчевыделения

I фаза — желчь А — содержимое двенадцатиперстной кишки до введения раздражителя; в течение 20—40 мин выделяется 15—45 мл желчи.

Уменьшение количества выделяемой желчи в I фазу говорит о гипосекреции, а выделение более светлой желчи наблюдается при поражении печеночной паренхимы, нарушении проходимости общего желчного протока. Гипосекреция в этой фазе довольно часто наблюдается при холецистите. Гиперсекреция возможна после холецистэктомии, в фазе неполной ремиссии обострения холецистита, при нефункционирующем желчном пузыре, при гемолитической желтухе.

Прерывистое выделение указывает на гипертензию сфинктера Одди (дуоденит, ангиохолит, камни, злокачественное новообразование). Порция А может отсутствовать в разгар болезни Боткина.

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

Укорочение II фазы может быть обусловлено гипотонией сфинктера Одди или повышением давления в общем желчном протоке. Удлинение ее может быть связано с гипертрофией сфинктера Одди, стенозом дуоденального сосочка. Замедление прохождения желчи через пузырный проток, в частности при желчнокаменной болезни, также обуславливает удлинение этой фазы.

III фаза — желчь A_1 — содержимое общего желчного протока; в течение 3—4 мин выделяется 3—5 мл желчи.

Удлинение III фазы до 5 мин может наблюдаться при атонии желчного пузыря или его блокаде спастического или органического происхождения (камни в желчном пузыре).

Количество желчи фракции A_1 уменьшается при тяжелых поражениях печени и увеличивается при расширении общего желчного протока.

IV фаза — желчь В — содержимое желчного пузыря; в течение 20—30 мин выделяется 20—50 мл желчи.

Ускорение времени выделения желчи В свидетельствует о гипермоторной дискинезии желчного пузыря при сохранении его нормального объема. Длительное выделение желчи, прерывистое ее выделение при увеличенном количестве наблюдаются при гипомоторной дискинезии желчного пузыря.

Уменьшение количества выделенной желчи говорит об уменьшении объема желчного пузыря, в частности при его склеротических изменениях, холелитиазе.

Фракция желчи В отсутствует при:

- закупорке пузырного протока камнем или новообразованием;
- нарушении сократительной способности желчного пузыря вследствие воспалительных изменений;
- потере желчным пузырем способности концентрировать желчь вследствие воспалительных изменений;
- отсутствии так называемого пузырного рефлекса, т.е. опорожнении желчного пузыря в ответ на введение общепринятых стимуляторов. Наблюдается у 5 % здоровых людей, но может быть обусловлено и дискинезией желчевыводящих путей.

V фаза — «печеночная» желчь, порция С; вытекает непрерывно, пока стоит зонд; замедление истечения отмечается при поражении печеночной паренхимы.

Полное отсутствие всех порций желчи при зондировании при правильном положении оливы зонда в двенадцатиперстной кишке может быть следствием:

- сдвигания общего желчного протока камнем или новообразованием;
- прекращения желчевыделительной функции при тяжелых поражениях паренхимы печени.

Физические и химические свойства желчи

Цвет желчи в норме: порция А — золотисто-желтый, янтарный; порция В — насыщенно-желтый, темно-оливковый, коричневый; порция С — светло-желтый.

Изменение цвета порции А: темно-желтый — при забрасывании желчи порции В и при гемолитической желтухе; светло-желтый — 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 желчь) — при застое или инфекции.

Изменение цвета порции В: слабая окраска (белая желчь) — при хронических воспалительных процессах с атрофией слизистой оболочки пузыря; очень темная окраска — при патологическом сгущении желчи в пузыре (застой) и при гемолитических состояниях.

Изменение цвета порции С: бледная окраска — при вирусных гепатитах, циррозе печени; темная окраска (плеохромия) — при гемолитической желтухе; зеленая окраска — при воспалительных процессах желчных ходов, холангите; красный цвет — от примеси крови при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, злокачественных новообразованиях поджелудочной железы, пилорического отдела желудка.

Прозрачность. В норме все порции желчи 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 дуоденального рефлюкса; хлопья выделяются при дуодените. Мутность порции В наблюдается при воспалительных процессах в желчном пузыре. Хлопья слизи выпадают в порции С при воспалительных процессах внутрипеченочных ходов, холецистохолангите.

Реакция (рН). В норме порция А имеет нейтральную или основную реакцию; порции В и С — основную. Кислая реакция порции А бывает при воспалительном процессе в двенадцатиперстной кишке. Кислая реакция порции В характеризует воспаление пузыря, а других порций — соответствующих отделов 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 желчи в двенадцатиперстную кишку.

Относительная плотность порции В увеличивается при сгущении желчи (застой), желчнокаменной болезни, при дискинезиях желчных путей; снижается при понижении концентрационной способности желчного пузыря.

Относительная плотность порции С увеличивается при гемолитической желтухе, снижается при понижении секреции билирубина (гепатиты, цирроз печени).

Желчные кислоты. У здорового человека содержание желчных кислот в порции А составляет 17,4—52,0 ммоль/л, в порции В — 57,2—184,6 ммоль/л, в порции С — 13,0—57,2 ммоль/л. Увеличение в порции С наблюдается при повышенной секреции холевых кислот печеночными клетками, уменьшение — при секреторной недостаточности печеночных клеток.

Холестерин. У здорового человека содержание холестерина в желчи в порции А 1,3—2,8 ммоль/л, порции В — 5,2—15,6 ммоль/л, в порции С — 1,1—3,1 ммоль/л. Увеличение в порциях А и В отмечается при желчнокаменной болезни, холецистите; уменьшение — при нарушении концентрационной способности желчного пузыря.

Билирубин. Содержание билирубина в желчи в норме отражено в табл. 3.17.

Т а б л и ц а 3.17. Содержание билирубина в различных порциях желчи в норме

Порция желчи	Метод Ван-ден-Берга, г/л	Метод Йендрашека, ммоль/л
А	До 0,25	0,17—0,34
В	» 2—4	6—8
С	» 0,25	0,17—0,34

Содержание билирубина в желчи уменьшается при механической желтухе, болезни Боткина, циррозе печени, калькулезном холецистите; увеличивается при гемолитической желтухе, анемии Аддиссона—Бирмера, малярии.

Микроскопическое исследование желчи

Нормальная желчь не содержит клеточных элементов; иногда присутствует незначительное количество кристаллов холестерина и билирубината кальция.

Слизь в виде мелких хлопьев свидетельствует о катаральном воспалении желчевыводящих путей, дуодените.

Эритроциты диагностического значения не имеют, так как часто появляются в результате травмы при зондировании.

Лейкоциты. Диагностическое значение имеют лейкоциты, обнаруживаемые в мелких хлопьях слизи в сочетании с эпителием желчных ходов или желчного пузыря. Наличие лейкоцитов только в порции А характерно для дуоденитов и воспалительных процессов в крупных желчных протоках. Обнаружение лейкоцитов в основном в порции В, при меньшем их содержании в порциях А и С, указывает на локализацию процесса в желчном пузыре. Преобладание лейкоцитов в порции С отмечается при холангитах. Значительное количество лейкоцитов во всех фракциях желчи наблюдается 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 печеночных ходов или высокий призматический эпителий общего желчного протока — для холангитов. Крупные цилиндрические клетки с кутикулой и ворсинками указывают на патологию в двенадцатиперстной кишке.

Клетки злокачественных новообразований выявляются в содержимом двенадцатиперстной кишки при новообразованиях.

Кристаллы холестерина. Присутствуют в значительном количестве при изменении коллоидной стабильности желчи (желчнокаменная болезнь). Они, как правило, накапливаются вместе с остальными кристаллическими элементами желчи — микролитами, солями кальция (билирубинат кальция), жирными и желчными кислотами.

В норме все кристаллические элементы отсутствуют; их наличие свидетельствует о нарушении нормальных коллоидных свойств желчи, т.е. о патологическом процессе холелитиаза.

Стерильность. Нормальная желчь стерильна. При паразитарных заболеваниях в желчи встречаются вегетативные формы лямблий, яйца гельминтов (описторхоз, фасциолез, клонорхоз, дикроцелиоз, стронгилоидоз, трихостронгилоидоз). Обнаружение в желчи кишечной угрицы и печеночной двуустки представляет значительные трудности, поэтому при подозрении на стронгилез и фасцилез показаны многократные исследования.

КАЛ

Общеклиническое исследование кала

Общеклиническое исследование кала — копрограмма, является важным дополнением к диагностике заболеваний органов пищеварения и оценке результатов их лечения. Копрограмма включает физико-химические показатели и данные микроскопических исследований.

Копрограмма в норме

Показатели копрограммы в норме приведены в табл. 3.18.

Т а б л и ц а 3.18. Показатели копрограммы в норме

Показатель	Характеристика показателя
Физико-химические показатели	
Количество	100 — 200 г за одну дефекацию
Консистенция	плотный, оформленный
Цвет	коричневый
Запах	каловый, нерезкий
Реакция	нейтральная
Билирубин	отсутствует
Стеркобилин	присутствует
Растворимый белок	отсутствует

Показатель	Характеристика показателя
Микроскопические показатели	
Мышечные волокна	небольшое количество или нет
Нейтральный жир	отсутствует
Жирные кислоты	отсутствуют
Мыла	в небольшом количестве
Перевариваемая клетчатка	отсутствует
Крахмал	не обнаруживается
Лейкоциты	отсутствуют
Эритроциты	отсутствуют
Кристаллы любые	отсутствуют
Йодофильная флора	не обнаруживается
Entamoeba coli (кишечная амеба)	может присутствовать
Endolimax nana (карликовая амеба)	может присутствовать
Chilomastix mesnili (обитает в толстых отделах кишки)	может присутствовать
Jodamoeba butschlii (йодамеба Бючли)	может присутствовать
Blastocystis hominis (непатогенный споровик)	может присутствовать

Перечисленные в таблице простейшие относятся к непатогенным для человека. Носительство *Entamoeba coli* среди здорового населения составляет 20—30 %. Носительство *Endolimax nana* составляет 15—20 %. *Chilomastix mesnili* встречается у 6—10 % здоровых людей. Носительство *Jodamoeba butschlii* среди здорового населения 10—15 %.

Копрограмма при патологии

Количество. Меньше нормы — при запорах, больше нормы — при нарушении поступления желчи, недостаточном переваривании в тонкой кишке (бродильная и гнилостная диспепсия, воспалительные процессы), при колите с поносом, колите с изъязвлениями, ускоренной эвакуации из тонкой и толстой кишок. До 1 кг и более — при недостаточности поджелудочной железы.

Консистенция. *Плотный*, оформленный, кроме случаев нормы, бывает при недостаточности желудочного пищеварения; *мазевидный* — характерен при нарушении секреции поджелудочной железы и отсутствии поступления желчи; *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 поносом и ускоренной эвакуацией из толстой кишки; *пенистый* — при бродильной диспепсии; *овечий* — при колите с запором.

Цвет. *Черный*, или дегтеобразный, — при желудочно-кишечных кровотечениях; *темно-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; *желтый* — при недостаточности переваривания в тонкой кишке и бродильной диспепсии; *светло-желтый* — при недостаточности поджелудочной железы; *серовато-белый* — при непоступлении желчи в кишечник.

Запах. *Гнилостный* — при недостаточности желудочного пищеварения, гнилостной диспепсии, колите с запором, двигательных расстройствах кишечника; *зловонный* — при нарушении секреции поджелудочной железы, отсутствии поступления желчи, 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. Уменьшается — при паренхиматозных гепатитах, холангитах; повышается — при гемолитических анемиях.

Билирубин. Появляется при усиленной перистальтике и ускоренной эвакуации из кишки, при длительном приеме антибиотиков и сульфаниламидных препаратов (подавление микрофлоры кишечника — при дисбактериозах).

Растворимый белок. Определяется 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 секреторной функции поджелудочной железы, а не других отделов желудочно-кишечного тракта.

Жирные кислоты. Обнаруживают при отсутствии поступления желчи, 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.

Перевариваемая клетчатка. Выявляется при недостаточности желудочного пищеварения, гнилостной диспепсии, отсутствии поступления желчи, недостаточности переваривания в тонкой кишке, ускоренной эвакуации из толстой кишки, бродильной диспепсии, при недостаточной секреции поджелудочной железы, колите с изъязвлениями.

Слизь. Определяют при колите с запорами, с изъязвлениями, бродильной и гнилостной диспепсии, повышенной секреторной функцией толстой кишки, отмечается при запорах.

Эритроциты. Выявляются 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 ее 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, обнаруживают только в свежих фекалиях.

Лямблии. Вегетативные формы и цисты, обнаруживают при лямблиозе. Обычно вегетативная форма обнаруживается только при профузных поносах или после действия сильных слабительных.

***Balantidium coli*.** Вегетативная форма и цисты присутствуют при балантидиозе.

Скрытая кровь в кале

В норме при правильной подготовке больного скрытую кровь в кале не обнаруживают.

Скрытой называется кровь, не изменяющая цвет кала и не определяемая макро- и микроскопически. В норме с калом выделяется менее 2 мл крови в день (или 2 мг гемоглобина на 1 г кала). Реакции для выявления скрытой крови основаны на свойстве кровяного пигмента ускорять окислительные процессы. Легкоокисляемое вещество (бензидин, гваяк),

окисляясь, меняет цвет. По скорости появления окрашивания и по интенсивности окраски кала различают слабopоложительную (+), положительную (++) и резко положительную (++++) реакции.

Следует помнить, что больного необходимо специально готовить для исследования кала на скрытую кровь, иначе реакция может быть положительной у здорового. Для этого за 3 сут до исследования из рациона пациента должны быть исключены мясные блюда, некоторые фрукты и овощи, которые содержат много каталазы и пероксидазы (огурцы, хрен, цветная капуста), отменены аскорбиновая кислота, препараты железа, ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные лекарства.

Для обнаружения скрытой крови в кале рекомендуется исследовать кал после 3 последовательных дефекаций, причем каждый раз берут пробы из двух разных мест каловой массы. При оценке результатов анализа даже один положительный результат следует рассматривать как положительный (и в тех случаях, когда правила подготовки пациента не соблюдались).

Реакции, используемые для выявления скрытой крови в кале, обладают различной чувствительностью. Чувствительность гваяковой реакции при уровне гемоглобина 2 мг на 1 г кала составляет 20 и 90 % при концентрации более 25 мг на 1 г. Примерно в 50 % случаях рака толстой кишки опухоль «выделяет» достаточно крови, чтобы выявить ее с помощью гваяковой реакции, чувствительность которой при колоректальном раке 20—30 %, при полипах около 13 % [Wallach J.M.D., 1996]. При кровотечениях из верхних отделов кишечника реже наблюдаются положительные результаты при исследовании на скрытую кровь, чем при кровотечениях из нижних отделов. Гваяковая реакция дает слишком много ложноотрицательных результатов, а в 1—3 % исследований может быть ложноположительной даже при самом строгом соблюдении правил сбора кала.

Реакция с бензидином слишком чувствительна и дает очень много ложноположительных результатов.

Количественный тест «Гемоквант» (используется флуоресцентное выявление порфиринов в кале) обладает вдвое большей чувствительностью по сравнению с гваяковой реакцией, но на него могут оказывать влияние употребление мяса с пищей и прием 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.

Иммунохимические тесты (например, наборы «Гемоселект») позволяют выявить в кале именно человеческий гемоглобин и не требуют ограничений в питании и приеме лекарств. Тесты обнаруживают около 0,3 мг гемоглобина на 1 г кала.

Положительная реакция кала на скрытую кровь может отмечаться при ряде заболеваний:

- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- первичных и метастатических опухолях пищевода, желудка, кишечника, дуоденального сосочка;
- туберкулезе кишечника, неспецифическом язвенном колите;
- инвазиях гельминтами, травмирующими стенку кишечника;
- расширении вен пищевода при циррозах печени и тромбфлебите селезеночной вены;
- болезни Рэнди—Ослера при локализации кровоточащих телеангиэктазий в любом месте слизистой оболочки пищеварительного тракта;
- брюшном тифе при положительных результатах реакции на скрытую кровь в кале макроскопические кровотечения встречаются значительно чаще, чем при отрицательных. Однако сильные кровотечения наблюдаются и без предшествующих оккультных;
- при попадании в пищеварительный тракт крови из полости рта и гортани, трещинах губ, случайном или умышленном (с целью симуляции) высасывании крови из полости рта и затекании ее в случаях носовых кровотечений; примеси к калу крови из геморроидальных узлов и трещин заднего прохода; одной из причин ложноположительных результатов может явиться попадание в кал менструальной крови.

Яйца глистов в кале

В норме яйца глистов в кале не обнаруживают.

При наличии яиц гельминтов по их морфологическим особенностям могут быть установлены инвазия и вид гельминтов. При однократном обычном исследовании процент выявления в кале гельминтоносителей яиц гельминтов сравнительно невысок. Поэтому отрица-

тельный результат однократного исследования кала на яйца гельминтов еще не свидетельствует о действительном отсутствии гельминтоношения. В связи с этим необходимо проводить повторные исследования кала и использовать методы концентрации (методы Фюллеборна, Калантарян, Като и др.), что значительно повышает процент обнаружения яиц гельминтов. Отрицательные результаты даже повторных исследований кала на яйца гельминтов не могут категорически исключить наличие инвазии.

Действие гельминтов на организм человека многообразно. Они могут вызывать токсические и токсико-аллергические явления (аскариды, трихинеллы), оказывать механическое воздействие, травмируя стенку кишечника; паразиты (например, анкилостомы) могут вызывать кровотечения, приводящие к анемии, а также способствовать проникновению патогенных микробов из содержимого кишечника в кровь; они могут закрывать просвет как кишки, так и выводных протоков печени и поджелудочной железы (аскариды). Наконец, все гельминты используют питательные вещества из кишечника хозяина, что может привести к нарушению обмена веществ и авитаминозу (авитаминоз B_{12} при инвазии широким лентецом).

Паразитирующие у человека черви принадлежат к одному из двух подтипов — круглых (нематод) и плоских (пلياتод). Последние в свою очередь делятся на ленточных червей — цестод и сосальщиков — трематод.

В кале наиболее часто обнаруживают яйца следующих гельминтов [Меньшиков В.В., 1987]:

- нематод (круглые черви): аскарид (*Ascaris lumbricoides*), власоглава (*Trichocephalus trichiurus*), томинкса (*Thominx aerophilus*), кривоголовки двенадцатиперстной (*Ancylostoma duodenale*), некатора (*Necator americanus*), трихостронгилиды (*Trichostrongyloidea*);
- трематод (сосальщики): двуустки печеночной (*Fasciola hepatica*), двуустки кошачьей (*Opisthorchis felinus*), двуустки ланцетовидной (*Dicrocoelium lanceatum*), шистосомы (*Schistosoma mansoni* и *Schistosoma japonicum*);
- ленточных червей (цестоды): цепеня невооруженного (*Taeniathyinchus saginatus*), цепеня вооруженного (*Taenia solium*), лентеца широкого (*Diphyllobothrium latum*), лентеца малого (*Diphyllobothrium minus*).

Простейшие в кале

В норме в кале патогенные простейшие не обнаруживаются.

Обнаружение и дифференцирование простейших (отличие патогенных форм от непатогенных) — довольно сложная задача. Большинство одноклеточных организмов встречается в кале в двух формах: вегетативной — 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. В оформленном кале простейшие, как правило, встречаются лишь в инцистированном состоянии; для обнаружения вегетативных форм необходимо исследовать кал еще в теплом 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 исчезает подвижность простейших — важный вспомогательный фактор при их дифференцировании.

В клинической практике наибольшее значение имеет обнаружение в кале следующих простейших, вызывающих заболевания у человека.

Entamoeba histolytica (дизентерийная амеба) вызывает у человека амебиаз. Относится к классу корненожек и встречается в кишечнике в двух формах: тканевой и просветной. Тканевая форма, называемая также *E. histolytica forma magna*, получила свое название вследствие того, что проникает в ткани хозяина и, поселяясь там, вызывает изъязвление стенки кишечника. Наличие в протоплазме амев эритроцитов является очень важным диагностическим признаком, так как непатогенные формы амев никогда их не содержат. Просветная форма, или *E. histolytica forma minuta*, обитает в просвете кишечника. В стенку кишечника она не внедряется, поэтому не вызывает ее изъязвления и соответствующей клинической картины. Просветная форма амевы обнаруживается у лиц, выздоравливающих от острого амебиаза, у страдающих хронической формой амебиаза и у носителей. Для острого амебиаза характерно обнаружение тканевой формы амевы. Другие формы амевы (кишечная, Гартмана, Бючли) являются непатогенными для человека.

Lambliа intestinalis (лямблии) относится к классу жгутиковых. Лямблии паразитируют в тонкой кишке, преимущественно в двенадцатиперстной, а также в желчном пузыре. Существование вегетативной формы лямблий требует жидкой среды, поэтому, попадая в толстую кишку, лямблии инцистируются, и в кале находятся только цисты. Лишь при профузных поносах или после действия слабительных в испражнениях могут быть найдены вегетативные формы.

Balantidium coli (балантидий) — единственная ресничная инфузория, паразитирующая в кишечнике человека и вызывающая заболевания различной тяжести — от легких колитов до тяжелых язвенных поражений. Встречается и носительство у здоровых людей.

Соскоб с перианальных складок на энтеробиоз

В норме яйца остриц в кале не обнаруживают.

Исследование соскоба с перианальных складок на энтеробиоз — целенаправленное исследование на обнаружение яиц остриц (*Enterobius vermicularis*).

В связи с тем что зрелые самки остриц откладывают яйца не в кале, а выползают для кладки яиц в складки вокруг заднего прохода, яйца остриц в кале находят редко, поэтому их легче обнаружить в соскобе со складок вокруг заднего прохода или в ректальной слизи.

ОТДЕЛЯЕМОЕ МОЧЕПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Общеклиническое исследование отделяемого из влагалища

Исследование отделяемого из влагалища производят для оценки характера флоры 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 микроэкологической системы. Особенностью нормальной микрофлоры половых путей у женщин является ее многообразие. В табл. 3.19 представлен видовой состав нормальной микрофлоры влагалища.

Факультативные лактобациллы преобладают во влагалищном содержимом женщин с регулярным менструальным циклом и беременных; практически отсутствуют у девочек в препубертатном периоде и женщин в постменопаузе. 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 рН (менее 4,5), что является благоприятным для роста таких ацидофильных микроорганизмов, как лактобациллы.

На фоне преобладания кислотопродуцирующих микроорганизмов создается оптимально кислая среда цервикально-вагинальной ниши, что и обуславливает равновесие между различными видами бактерий, колонизирующих женские половые пути. Нормальная бактериальная флора выполняет антагонистическую роль, препятствуя инвазии патогенных микроорганизмов, а любая инвазия в здоровый эпителий почти всегда сопровождается изменением микрофлоры влагалища.

**Т а б л и ц а 3.19. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища
[Краснопольский В.И. и др., 1997]**

Микроорганизм	Содержание, частота обнаружения
Общее количество	$10^5 - 10^7$ /мл
Факультативные лактобациллы	Более 90 %
Другие микроорганизмы:	10 %
Staphylococcus epidermidis	36,6 %
бифидобактерии	50 %
Candida albicans	25 % (у беременных до 40 %)
Gardnerella vaginalis	40—50 %
Ureaplasma hominis	У 70 %
кишечная палочка	В небольшом количестве
стафилококки и стрептококки	То же
анаэробная микрофлора (бактероиды, пептострептококки, клостридии)	» »

Для оценки состояния микрофлоры влагалища в клинической практике длительное время использовалась бактериологическая классификация с четырех степеней чистоты с учетом количества лактобацилл, наличия патогенных бактерий, лейкоцитов, эпителиальных клеток.

Первая степень. В мазках эпителиальные клетки и чистая культура факультативных лактобацилл; реакция влагалищного содержимого кислая (рН 4,0—4,5).

Вторая степень. Небольшое количество лейкоцитов, палочек факультативных лактобацилл меньше, имеются другие сапрофиты, преимущественно грамположительные диплококки; реакция содержимого остается кислой (рН 5,0—5,5).

Третья степень. Большое количество клеток эпителия, лейкоциты. Факультативные лактобациллы в незначительном количестве, разнообразная кокковая флора; реакция содержимого слабокислая или основная (рН 6,0—7,2).

Четвертая степень. Клетки эпителия, много лейкоцитов, разнообразная гноеродная флора при полном отсутствии влагалищной палочки, реакция основная (рН выше 7,2).

В настоящее время очевидны условность данной классификации и недостаточная ее информативность. В ней не учитываются многообразие видов нормальной микрофлоры, их взаимоотношения, а также возможное присутствие патогенных возбудителей — гонококков, трихомонад, грибов, хламидий и др. [Цвелев Ю.В. и др., 1995].

Нарушение соотношения количественного уровня различных видов микроорганизмов или видового состава ассоциаций микробиотопов влагалища приводит к возникновению воспалительных процессов в последнем. К механизмам, изменяющим нормальную экосистему влагалища, относятся: 1) гормональные факторы, определяющие содержание гликогена в клетках эпителия; 2) микробный антагонизм; 3) нарушение иммунокомпетентности; 4) 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 воздействия половых гормонов. В многослойном плоском эпителии влагалища можно выделить следующие слои: поверхностный, промежуточный, внешний базальный и внутренний базальный. В первые дни после менструации остается около одной трети части 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; чаще располагаются раздельно. В большом количестве встречаются главным образом 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; часто располагаются пластами. Встречаются во всех фазах менструально-овариального цикла.

Клетки **парабазального** слоя маленькие по размеру, округлой формы, с большим круглым центрально-расположенным ядром. Встречаются 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 встречаться: **эритроциты** — (при незначительных повреждениях ткани); **лейкоциты** — в количестве 6—8, а после овуляции до 15 в поле зрения, встречаются во всех мазках, попадают в отделяемое или путем миграции через вагинальную стенку, 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 (камбиальные) 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 насчитывают до 60—70 лейкоцитов 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 обусловлены наличием бактериального инфицирования (40—50 %), вульвовагинального кандидоза (20—25 %) и трихомониаза (10—15 %).

Все воспалительные процессы половых органов делят на неспецифические и вызванные инфекцией, передающейся половым путем.

Исследование влагалищного отделяемого играет важную роль в диагностике воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов. Общими признаками воспалительного процесса являются лейкоциты, нейтрофильные и эозинофильные, лимфоидные элементы и макрофаги.

Неспецифические вагиниты — инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, обусловленные действием условно-патогенных микроорганизмов (кишечная палочка, стрепто-, стафилококки 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 патогенные возбудители. В настоящее время бактериальный вагиноз рассматривается как дисбактериоз влагалища, в основе которого лежит нарушение микробиоценоза.

Наиболее информативным лабораторным методом диагностики бактериального вагиноза является обнаружение в мазках, окрашенных по Граму, ключевых клеток (слущенных клеток влагалища, покрытых большим количеством мелких грамотрицательных бактерий). Эти клетки выявляются у 94,2 % пациенток, в то время как у здоровых женщин они не определяются [Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995]. Наиболее объективным способом идентификации ключевых клеток является исследование клеточных краев эпителия. Ключевыми являются эпителиальные клетки, края которых размыты, нечетко 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.

Концентрация различных факультативных (*Gardnerella vaginalis*) и анаэробных (бактероиды) бактерий при бактериальном вагинозе выше, чем у здоровых женщин. Фактически общая концентрация бактерий во влагалище возрастает до 10^{11} в 1 мл. Большие концентрации этих бактерий влекут за собой изменения в состоянии влагалища. В отличие от пациенток с нормальной микрофлорой больные с бактериальным вагинозом имеют 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 5,0—7,5.

Gardnerella vaginalis (выявляется у 71—92 % больных и составляет более 5 % всех представителей микрофлоры) и другие анаэробы способствуют интенсификации процессов от-

торжения эпителиальных клеток, особенно в условиях алкалоза, что приводит к образованию патогномоничных 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 проводят аминотест. При добавлении 10 % раствора КОН к капле влагалищного секрета появляется этот специфический запах (тест положительный).

При окраске мазков по Граму у больных бактериальным вагинозом в иммерсионном поле обнаруживают менее 5 лактобацилл и более 5 гарднерелл или других морфотипов.

Наличие в мазках из влагалища большого количества лейкоцитов не характерно для бактериального вагиноза.

Трихомониаз относится к специфическим воспалительным заболеваниям женских половых органов. Диагностика трихомониаза основана на бактериоскопическом обнаружении влагалищных трихомонад после окраски мазков по Граму, или в нативных препаратах. Следует отметить, что не всегда при микроскопическом исследовании сразу удается выявить трихомонады, поэтому необходимо брать материал для исследования повторно. В связи с воспалительным процессом в мазках встречаются эпителиальные клетки различной величины, клетки с увеличенным ядром, двуядерные клеточные элементы, очаговые скопления лейкоцитов в виде «пушечного ядра» на поверхности плоского эпителия.

Гонорея. Возбудитель гонореи — гонококк. При исследовании влагалищных мазков характерно внутриклеточное расположение гонококков (в лейкоцитах), их бобовидная форма и отрицательная окраска по Граму.

Кандидоз половых органов вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Для диагностики кандидоза проводят микроскопическое исследование взятого из очага поражения материала. При кандидозе гениталий в острый период заболевания лактобациллы во влагалищном отделяемом обнаруживаются в незначительном количестве или отсутствуют (в среднем составляют 16,6 % всей микрофлоры). У 75 % больных pH влагалища находится в пределах 5—5,5, что является весьма информативным для диагностики кандидоза. Присутствие мицелия и спор во влажных мазках, обработанных 10 % раствором КОН, подтверждает диагноз.

Цитология влагалищного мазка

Цитологическое исследование влагалищного мазка проводится 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.

1-й тип. Мазки, отражающие *значительную степень недостаточности* эстрогенов, состоят из базальных клеток с крупными ядрами и лейкоцитов; клетки вышележащих слоев отсутствуют.

2-й тип. При *средней степени недостаточности* эстрогенов в мазках определяются преимущественно парабазальные клетки с крупными ядрами; лейкоциты отсутствуют или их немного; встречаются базальные и промежуточные клетки.

3-й тип. При *слабой степени недостаточности* эстрогенов в мазке преимущественно содержатся клетки промежуточного слоя с ядрами средней величины, единичные поверхностные клетки и клетки базального слоя.

4-й 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 **третий тип** мазка, а в период овуляции — **третий или четвертый тип**.

Исследование влагалищного мазка для решения вопроса о функциональном состоянии яичников нельзя проводить при выделениях воспалительного характера, после влагалищных манипуляций и при внутривлагалищном применении медикаментов.

Для более точной оценки гормонального статуса 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. 3.20).

Т а б л и ц а 3.20. Показатели КПИ в течение овуляторного менструального цикла [Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1995]

Исследуемый показатель	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 числа клеток глубоких слоев (базальных и парабазальных) к общему числу клеток.

Индекс промежуточных клеток — отношение числа промежуточных клеток к общему числу 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 показатель 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 подсчете клеточного состава мазка.

Для выведения индексов считают не менее 200 клеток. Наибольшее значение имеет кариопикнотический индекс, показатели которого более точно совпадают с уровнем выделения гормонов. Во время нормального менструального цикла *кариопикнотический индекс* меняется следующим образом: во время менструации до 80—88 %, в прогестероновую фазу до 20 %; в лютеиновую фазу резко понижается до 20—25 %, т.е. максимальным он бывает при 4-м типе влагалищных мазков.

Атрофический индекс бывает высоким (100—50 %) при 1-м и 2-м типах влагалищных мазков; *индекс промежуточных клеток* достигает 50—75 % при 2-м и 3-м типах, а подъем *эозинофильного индекса* (до 70 %) наблюдается во время овуляции. Оценка кольпоцитогаммы представлена в табл. 3.21.

Т а б л и ц а 3.21. Схема Вида для оценки кольпоцитогаммы [Кост Е.А., 1975]

Тип клеточных реакций	Индекс влагалищного эпителия, %		
	атрофический	промежуточных клеток	кариопикнотический
1	100	0	0
1—2	75	25	0
2	50	50	0
2—3	25	75	0
3	0	75	25
3—4	0	75—50	25—50
4	0	50—25	50—75

Следует отметить, что в последнее время цитологический метод оценки функции яичников вытесняется методом определения уровня половых гормонов в крови.

Помимо оценки функционального состояния яичников, цитологическое исследование мазков из влагалища имеет важное значение для выявления атипичных клеток. Признаками таких клеток являются: полиморфизм клеток, их ядер, выраженная анизохромия цито-

плазмы, ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического индекса, неравномерное грубое распределение хроматина в клетках, увеличение числа 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 Папаниколау. 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 — имеются единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер, однако окончательный диагноз установить не удастся. Требуется повторное цитологическое исследование, по рекомендации — гистологическое.

IV группа — обнаруживают отдельные клетки с явными признаками злокачественности: аномальная цитоплазма, измененные ядра, хроматиновые аберрации, увеличение массы ядер.

V группа — в мазках имеется 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 является достоверным признаком характера процесса. Выявление капель жира, пушковых волос, определение «чешуек» дает 99—100 % утвердительных ответов при исследовании раннего отхождения околоплодных вод.

Трактовку результатов исследования отделяемого из цервикального канала на простейшие и микрофлору см. 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 этого, исследование позволяет дифференцировать ряд патологических и физиологических состояний, характеризующихся выделением из уретры (простаторея, сперматорея, уретрорея).

При исследовании отделяемого из уретры число и состав клеточных элементов зависят главным образом от остроты и продолжительности воспалительного процесса. Воспалительное состояние слизистой оболочки мочеиспускательного канала (уретрит) выражается наличием не менее 4 полинуклеарных нейтрофилов в поле зрения при иммерсионном увеличении [Swartz A. et al., 1978]. О глубине патологического процесса в уретре говорит преобладание в мазках-отпечатках цилиндрических и парабазальных клеток эпителия [Мавров И.И., 1979]. При первичном просмотре препаратов можно сделать следующие практические выводы:

- преобладают лейкоциты (нейтрофилы и лимфоциты) — свежий уретрит или обострение хронического уретрита; при высоком содержании эозинофилов (свыше 5—10 %) — аллергический уретрит;
- преобладают клетки эпителия при небольшом числе лейкоцитов — хронический уретрит с метаплазией эпителия (десквамативный уретрит) или лейкоплакия уретры;
- значительное число эритроцитов наряду с лейкоцитами и эпителиальными клетками — травматический уретрит, опухоль уретры, кристаллурия, изъязвление слизистой оболочки и др.;
- лейкоциты отсутствуют или имеются только единичные в поле зрения при большом увеличении микроскопа — простаторея (имеются липоидные зерна); сперматорея (множество сперматозоидов); уретрорея (преобладает слизь без форменных элементов — секрет уретральных желез);

- при небольшом числе полинуклеарных нейтрофилов имеются массивные скопления мелких плеоморфных палочек на клетках эпителия (ключевые клетки) — уретрит, обусловленный *Corynebacterium vaginale*;
- имеются ключевые клетки, в большом количестве разнообразные бактерии, полинуклеарные нейтрофилы единичные, фагоцитарная реакция отсутствует — бактериорея.

Выявление воспалительного процесса в уретре требует установления его этиологического характера. Наиболее часто уретриты вызываются гонококками.

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. Гонококки при бактериоскопическом методе исследования обнаруживают далеко не во всех случаях заболевания. При хронических и леченых случаях заболевания у мужчин положительный результат наблюдается только в 8—20 % случаев. У мужчин в острых случаях поражается уретра, в хронических — предстательная железа, семенные пузырьки; у женщин — первично бартолиниевы железы, влагалище и уретра, позже — слизистая оболочка шейки матки, фаллопиевы трубы, прямая кишка, у девочек — влагалище, уретра, прямая кишка, конъюнктивы глаз. Однократный отрицательный результат не доказателен, поэтому требуются повторные исследования.

При исследовании мазков у больных гонореей в основном наблюдается бактериоскопическая картина трех видов:

- лейкоциты покрывают все поле зрения, гонококки часто расположены внутриклеточно, имеются гонококки, лежащие свободно; другие микроорганизмы при этом не обнаруживаются;
- клеточный состав тот же, но гонококков нет; посторонняя микрофлора отсутствует; картина характерна для хронической гонореи;
- небольшое количество дегенерированных лейкоцитов и обильная посторонняя микрофлора, появление которой говорит об улучшении течения процесса (при лечении).

Трихомоноз широко распространен среди женщин в возрасте 20—40 лет; реже обнаруживается у мужчин и исключительно редко у детей.

Возбудитель заболевания — *Trichomonas vaginalis*. Заболевание женщин характеризуется жидкими, пенящимися или гнойными выделениями, раздражением слизистой влагалища. У большинства мужчин заболевание протекает незаметно, в ряде случаев отмечается так называемое утреннее истечение (выделение из уретры капли гноя) и лишь у незначительной части мужчин инфекция принимает острую форму с явлениями уретрита и простатита. У женщин трихомонады обнаруживают в основном в вульве и влагалище, реже в уретре, шейке матки. У мужчин поражаются уретра, простата, семенные пузырьки.

Хламидиоз. Бактериоскопическими методами диагностируется редко. Для диагностики применяется метод полимеразной цепной реакции (см. главу 8).

Кандидоз. *Candida* — самый частый возбудитель микотических уретритов, передающихся половым путем. Намного реже кандидиуретрит является следствием дисбактериоза после лечения антибиотиками [Ильин И.И., 1983]. В мазках из уретры обнаруживаются мицелий и споры, что подтверждает диагноз.

Общеклиническое исследование секрета предстательной железы

Секрет предстательной железы берут после энергичного массажа предстательной железы.

Общие свойства

Количество. Нормальное количество жидкости 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-желтой, а примесь крови придает ей различные оттенки красного цвета.

Запах. В норме имеет характерный запах от наличия особого безбелкового 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 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 подсчете в камере. Количество их увеличивается при воспалительных процессах, однако на результаты влияет техника взятия материала и примесь содержимого уретры.

Эритроциты в нормальном секрете единичные; увеличение количества наблюдается 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 большим числом 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 сгущенный секрет железы, имеют овальную форму и слоистое строение, иногда неправильную форму. В норме не встречаются. Наличие их указывает на застой в простате, что может иметь место при воспалительных процессах, аденомах, у лиц пожилого возраста при гипертрофии железы.

Лецитиновые зерна — специфический продукт секреции эпителия предстательной железы, придают секрету молочный вид, относятся к фосфатидам; нормальный секрет богат ими. Уменьшение их количества наряду с увеличением числа лейкоцитов наблюдается при злокачественных опухолях простаты, воспалительных процессах.

В секрете предстательной железы встречаются *тельца Труссо—Лаллемана*, напоминающие восковидные цилиндры, и *кристаллы Беттхера*, похожие на кристаллы Шарко—Лейдена. Появление их связывают с простатитами.

Клетки злокачественных новообразований чаще встречаются в виде комплексов с фестончатыми краями, со стертыми границами между клетками.

Элементы гриба находят при грибковом поражении простаты.

Ретенционный синдром (синдром застоя) наблюдается при аденоме железы; проявляется обилием макрофагов, наличием многоядерных клеток типа инородных тел и амилоидных телец.

Общеклиническое исследование семенной жидкости

Исследование семенной жидкости (эякулят) необходимо для решения вопроса о способности обследуемого производить потомство. Причиной бесплодия мужчин могут быть заболевания яичек, простаты, нарушение проходимости семявыводящих путей, заболевания и пороки развития уретры. Исследование эякулята является одним 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 объема семенной жидкости более 6 мл; учитывается только в сочетании с количеством сперматозоидов в 1 мл эякулята. **Олигоспермия** — уменьшение объема семенной жидкости менее 2 мл. Уменьшение эякулята менее 1 мл всегда является патологическим: такой эякулят часто не содержит сперматозоидов и наблюдается при атрофии яичек. Реже малый объем эякулята в сочетании с отсутствием сперматозоидов и клеток сперматогенеза (аспермия) наблюдается при облитерации обоих семявыбрасывающих протоков. **Аспермия** при облитерации семявыносящих протоков не сопровождается уменьшением объема эякулята. Увеличение и уменьшение объема эякулята обусловлено выделением сока предстательной железы и семенных пузырьков и тесно связано с заболеванием этих органов или их возрастными изменениями.

Цвет нормальной семенной жидкости серовато-белый или молочный. Примесь лейкоцитов придает эякуляту желтоватый оттенок, а эритроцитов — розовый или красный. Бурый цвет эякулята обусловлен примесью измененной 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 отсутствии сперматозоидов может совсем не определяться.

Консистенция. В норме сразу после эякуляции сперма имеет густую, вязкую консистенцию, обусловленную свертыванием секрета семенных пузырьков. Под влиянием ферментов предстательной железы через 10—30 мин после выделения спермы происходит полное разжижение эякулята. Если эякулят длительное время остается 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.

pH нормального эякулята колеблется от 7,2 до 8,0. Постоянная pH среды обеспечивает высокую подвижность сперматозоидов. При воспалении предстательной железы pH становится резко основной (pH 9,0—10,0). При заболевании семенных пузырьков или семявыносящего протока реакция эякулята сдвигается в кислую сторону (pH 6,0—6,5) вследствие отсутствия в нем секрета придаточных половых желез. Если pH семенной жидкости становится меньше 6,0, то сперматозоиды теряют подвижность, и можно говорить о некроспермии.

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:

- 1 — активно-подвижные, т.е. совершающие поступательное движение и пересекающие поле зрения микроскопа менее чем за 1 с; в норме более 50 %;
- 2 — малоподвижные с замедленным поступательным движением; в норме менее 50 %, а также с маневрным, колебательным или маятникообразным движением — менее 2 %;
- 3 — неподвижные; в норме отсутствуют.

Исследование нативного препарата дает ориентировочное представление о количестве сперматозоидов.

При подсчете сперматозоидов в камере Горяева определяют их количество в 1 мл эякулята (в норме более 20 млн) и полученном материале (в норме более 80 млн). Уменьшение количества сперматозоидов менее 20 млн в 1 мл эякулята расценивают как олигозооспермию (1-я степень — 10—19 млн в 1 мл, 2-я степень — менее 10 млн в 1 мл).

Патологические формы сперматозоидов также обнаруживают в камере Горяева, и содержание их 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 (мертвых) сперматозоидов называется **некрозооспермией**.

Клетки сперматогенеза, которые в норме представлены сперматидами, встречаются в каждом эякуляте в количестве не выше 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 утолщенным деформированным телом, с деформированной шейкой, с причудливо закрученным вокруг головки хвостом, с петлей 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 же в исследуемом эякуляте не обнаружены ни сперматозоиды, ни клетки сперматогенеза, то у больного — **аспермия**. Причиной этой патологии является глубокое угнетение 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. Хаотическое скопление, нагромождение сперматозоидов и их способность скапливаться вокруг комочков слизи, клеток, детрита называется псевдоагглютинацией. При различной патологии вследствие появления антител против сперматозоидов у них появляется свойство склеиваться (агглютинировать).

Агглютинацию оценивают следующим образом:

- 1) слабая — в нативном препарате склеены только единичные сперматозоиды;
- 2) средняя — склеены до 50 % сперматозоидов, но только в области головки;
- 3) сильная — сперматозоиды склеены как головками, так и хвостами;
- 4) 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 носит название пиоспермии, является следствием воспаления.

Эритроциты в норме не обнаруживают. Появление в эякуляте эритроцитов — гемоспермия — наблюдается при вариконом расширении вен семенных пузырьков, камнях в предстательной железе, папиломе 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, при недостаточной функции сперматогенеза. Выявление в эякуляте амилоидных конкрементов указывает на патологический процесс в предстательной железе (хронический простатит, аденома).

КОЖА И НОГТЕВЫЕ ПЛАСТИНКИ

Общеклиническое исследование содержимого пузырей при дерматозах

Изучают нативные и окрашенные мазки, приготовленные из содержимого пузырей. При банальном воспалении эозинофильные лейкоциты в содержимом пузырей при дерматозах не обнаруживают; в ряде случаев отношение эозинофилов к нейтрофилам составляет 1:10. Выявление большого количества эозинофилов в содержимом пузырей отражает аллергическую реакцию организма. Местная диагностика аллергического процесса облегчается тем, что относительное содержание эозинофилов в тканях и на поверхности кожи при аллергических заболеваниях резко превышает их содержание в периферической крови.

Особенно ценен этот метод исследования для диагностики характера поражения кожи. При аллергическом характере поражения в содержимом пузырей выявляется эозинофилия, что особенно характерно для дерматоза Дюринга.

Преобладание в содержимом пузырей лимфоцитов говорит об иммунном компоненте в патогенезе заболевания. Нейтрофилез характерен при присоединении вторичной инфекции и содержимое пузырей в таких случаях носит гнойный характер.

Исследование чешуек кожи и ногтевых пластинок на патогенные грибы

Грибковые заболевания кожи, или дерматомикозы, вызываемые патогенными грибами — дерматомицетами, или дерматофитами, разделяются на 4 группы.

Первую группу составляют так называемые *кератомикозы*, возбудители которых паразитируют в самых поверхностных частях рогового слоя кожи или на кутикуле волоса, не поражая медуллярного его вещества и не вызывая воспалительной реакции со стороны лежащих ниже слоев кожи. К этой группе относятся отрубевидный, или разноцветный лишай (*Pityriasis versicolor*), эритразма (*Erythrasma*), узловая трихоспория или пьедра (*Piedra*) и подмышечный трихомикоз (*Trichomycosis axillaris*).

Вторую группу составляют *эпидермомикозы*. Их возбудители паразитируют также в роговом слое, нередко поражают ногти, но в отличие от возбудителей кератомикозов вызывают отчетливую воспалительную реакцию со стороны нижележащих слоев кожи. Эту группу со-

сталяют: эпидермофития паховая (*Epidermyphytia inguinalis*), эпидермофития стоп (*Epidermyphytia pedum*) и поверхностные дрожжевые поражения кожи и слизистых оболочек, или кандидамикозы.

К третьей группе относятся трихомикозы, возбудители которых также поселяются в роговом слое, вызывают воспалительную реакцию нижележащих слоев кожи, доходящую иногда до степени глубокого гнойного воспаления. Но от возбудителей эпидермомикозов они отличаются свойством поражать не только ногти, но и волосы, прорастая при этом их кутикулу и внедряясь в корковое и медулярное вещество волоса. Эту группу составляют трихофития, микроспория и фавус (или парша) — наиболее распространенные и контагиозные, а потому и наиболее важные в социально-гигиеническом отношении грибковые инфекции.

К четвертой группе относятся глубокие дерматомиозы: актиномикоз (*Actinomycosis*), глубокий бластомикоз типа Джилкрайста и типа Буссе—Бушке (*Blastomycosis profunda*), хромомикоз (*Chromomycosis*), споротрихоз (*Sporotrichosis*), окцидиоидомикоз (*Coccidioidomycosis*), гистоплазмоз (*Histoplasmosis*), а также висцеральные формы кандидамикоза и микозы, обусловленные некоторыми плесневыми грибами — аспергиллез, пенициллез, мукоромикоз и др. Возбудители этих заболеваний паразитируют в глубоких слоях кожи, вызывают хроническую воспалительную реакцию, большей частью гранулематозного характера. Они могут распространяться по лимфатическим и кровеносным сосудам и поражать лимфатические узлы, мышцы, кости и внутренние органы.

Клиническое своеобразие различных дерматомиозов позволяет во многих случаях опытному клиницисту распознавать их и правильно дифференцировать на основании тех или иных характерных клинических симптомов. Однако необходимо учесть, что нередко различные виды грибов вызывают одинаковую клиническую картину заболевания, а один и тот же дерматофит может вызвать различные клинические проявления у разных лиц в зависимости от реактивности организма и ряда других причин. В то же время существует немало различных кожных заболеваний, иногда очень напоминающих по своей клинической картине грибковые поражения. Понятно поэтому, что лабораторные исследования играют большую, нередко решающую роль в диагностике дерматомиозов, и что каждый случай грибкового заболевания требует лабораторного подтверждения. Особенно велико значение лабораторных исследований в раннем распознавании микоза, а также контрольных наблюдениях в процессе лечения больных дерматомикозами.

Исследование ресничек и содержимого розовых угрей на демодекоз

В норме демодекоз не обнаруживают.

Демодекоз — часто встречающаяся у человека и животных клещевая инвазия, обусловленная широко распространенными в природе клещами рода *Demodex*. Они вызывают конъюнктивиты, блефариты, кератиты, эписклериты и некоторые кожные заболевания.

По данным осмотра населения Москвы, установлено, что клещи *Demodex folliculorum* редко встречаются у детей, но закономерно поражают подавляющее число взрослых, у которых в ресничных фолликулах век они встречаются в 39 %, на коже лица в 61 % случаев [Сниссаренко В.Н., 1988]. Отмечено бессимптомное носительство у большинства лиц с клещевой инвазией, считающих себя здоровыми. При обследовании больных с различными хроническими заболеваниями переднего отрезка глаза демодекоз был диагностирован в 63,2 % случаев. Для обнаружения клещей на веках исследуют эпилированные ресницы. Удаленные с каждого века 4—6 ресниц помещают на предметное стекло, на них наносят 1—2 капли раствора глицерина, поверх накладывают покровное стекло. Препарат доставляется в лабораторию для исследования.

Основным местом обитания клещей *Demodex* на человеке является лицо. Причем чаще всего клещи обнаруживаются на коже носа, лба, подбородка, в области носогубных складок и щек. Исследованию подвергаются отторгнутые чешуйки кожи, содержимое папул и везикул, гнойное отделяемое, реснички.

Глава 4

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

БЕЛКИ И БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ

Общий белок в сыворотке

Концентрация общего белка в сыворотке в норме — 65—85 г/л.

Концентрация общего белка в сыворотке зависит главным образом от синтеза и распада двух основных белковых фракций — альбумина и глобулинов. Физиологическая роль белков крови многогранна:

- ▲ поддерживают коллоидно-онкотическое давление, сохраняя объем крови, связывая воду и задерживая ее, не позволяя выходить из кровеносного русла;
- ▲ принимают участие в процессах свертывания крови;
- ▲ поддерживают постоянство рН крови, являясь одной из буферных систем крови;
- ▲ соединяясь с рядом веществ (холестерин, билирубин и др.), а также с лекарственными препаратами, доставляют эти вещества к тканям;
- ▲ поддерживают нормальный уровень катионов — кальция, железа, меди, магния в крови, образуя с ними недиализируемые соединения;
- ▲ играют важнейшую роль в иммунных процессах;
- ▲ служат резервом аминокислот;
- ▲ выполняют регулирующую функцию, входя в состав гормонов, ферментов и других биологически активных веществ.

Синтез белков плазмы крови осуществляется в основном в клетках печени и ретикулоэндотелиальной системы. При анализе содержания общего белка в сыворотке различают нормальный его уровень, пониженный (гипопротеинемию) и повышенный (гиперпротеинемию).

Гипопротеинемия возникает вследствие:

- ▲ недостаточного введения белка (при длительном голодании или при продолжительном соблюдении безбелковой диеты);
- ▲ повышенной потери белка (при различных заболеваниях почек, кровопотерях, ожогах, новообразованиях, сахарном диабете, асците);
- ▲ нарушения образования белка в организме: при недостаточности функции печени (гепатиты, циррозы, токсические повреждения), длительном лечении кортикостероидами, нарушении всасывания (при энтеритах, энтероколитах, панкреатитах);
- ▲ сочетания различных из перечисленных выше факторов.

Гиперпротеинемия нередко развивается вследствие дегидратации в результате потери части внутрисосудистой жидкости. Это происходит при тяжелых травмах, обширных ожогах, холере. При острых инфекциях содержание 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 иммунологического процесса и повышенного образования иммуноглобулинов. Гиперпротеинемия наблюдается также при появлении в крови парапротеинов — патологических белков, вырабатываемых в большом количестве при миеломной болезни, при болезни Вальденстрема.

На величину общей концентрации белка могут оказывать влияние положение тела и мышечная активность. Активная физическая работа и смена положения тела с горизонтального на вертикальное повышают содержание белка на 10 %.

Определение общего белка позволяет оценить тяжесть нарушения белкового обмена у больного и назначить адекватную терапию.

Альбумин в сыворотке

Концентрация альбумина в сыворотке крови в норме — 35—50 г/л (3,5—5,0 г/дл).

Содержание альбумина в сыворотке крови составляет около 60 % общего белка. Альбумины синтезируются в печени (примерно 15 г/сут), время их полураспада в сыворотке составляет около 17 сут. Онкотическое давление плазмы на 65—80 % обусловлено альбумином. Альбумины выполняют важную функцию по транспортировке многих биологически активных веществ, в частности, гормонов. Они способны связываться с холестерином, билирубином. Значительная часть кальция крови также связана с альбумином. Альбумины способны соединяться с различными лекарственными веществами.

Изменения альбуминов и сдвиги их содержания в плазме крови бывают количественные и качественные. Качественные изменения очень редки из-за гомогенного состава этой белковой фракции; количественные изменения проявляются гипер- и гипоальбуминемией.

Гиперальбуминемия наблюдается при дегидратации в случаях тяжелых травм, при обширных ожогах, холере.

Гипоальбуминемии бывают первичные (у новорожденных детей в результате незрелости печеночных клеток — идиопатические) и вторичные, обусловленные различными патологическими состояниями, аналогичными тем, которые вызывают гипопроотеинемия. В понижении концентрации альбуминов может также играть роль гемодилюция, например, при беременности. Снижение содержания альбуминов ниже 22—24 г/л сопровождается развитием отека легких.

Белковые фракции сыворотки

Для разделения белковых фракций 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. Однако исследование на белковые фракции позволяет судить о характерном для какого-либо заболевания избытке или дефиците белка только в самой общей форме. Методом электрофореза на ацетат-целлюлозной пленке белки сыворотки делятся на фракции (табл. 4.1). Анализ фореграмм белков позволяет установить, за счет какой фракции у больного имеется увеличение или дефицит белка, а также судить о специфичности изменений, характерных для данной патологии.

Т а б л и ц а 4.1. Белковые фракции сыворотки крови в норме

Фракция	Содержание белковых фракций, %
Преальбумины	2—7
Альбумины	52—65
Альфа-1-глобулины	2,5—5
Альфа-2-глобулины	7—13
Бета-глобулины	8—14
Гамма-глобулины	12—22

Изменения фракции альбуминов. Увеличения абсолютного содержания альбуминов, как правило, не наблюдается.

Основные виды гипоальбуминемий приведены в разделе «Альбумин в сыворотке».

Изменения фракции альфа-1-глобулинов. Основными компонентами данной фракции являются альфа-1-антитрипсин, альфа-1-липопротеид, кислый альфа-1-гликопротеид.

Увеличение фракции альфа-1-глобулинов наблюдается при острых, подострых, обострении хронических воспалительных процессов; поражении печени; всех процессах тканевого распада или клеточной пролиферации.

Снижение фракции альфа-1-глобулинов наблюдается при дефиците альфа-1-антитрипсина, гипо-альфа-1-липопротеидемии.

Изменения фракции альфа-2-глобулинов. Альфа-2-фракция содержит альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеины А, В, С, церулоплазмин.

Увеличение фракции альфа-2-глобулинов наблюдается при всех видах острых воспалительных процессов, особенно с выраженным экссудативным и гнойным характером (пневмония, 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 альфа-2-глобулинов наблюдается при сахарном диабете, панкреатитах (иногда), врожденной желтухе механического происхождения у новорожденных, токсических гепатитах.

К альфа-глобулинам относится основная масса белков острой фазы. Увеличение их содержания отражает интенсивность стрессорной реакции и воспалительных процессов при перечисленных видах патологии.

Изменения фракции бета-глобулинов. Бета-фракция содержит трансферрин, гемопексин, компоненты комплемента, иммуноглобулины и липопротеиды.

Рост фракции бета-глобулинов выявляют при первичных и вторичных гиперлипопротеидемиях (особенно II типа), заболеваниях печени, нефротическом синдроме, кровоточащей язве желудка, гипотиреозе.

Пониженные величины содержания бета-глобулинов выявляются при гипо-бета-липопротеинемии.

Изменения фракции гамма-глобулинов. Гамма-фракция содержит иммуноглобулины G, A, M, D, E. Поэтому повышение содержания гамма-глобулинов отмечается при реакции системы иммунитета, когда происходит выработка антител и аутоантител: при вирусных и бактериальных инфекциях, воспалении, коллагенозе, деструкции тканей и ожогах. Значительная гипергаммаглобулинемия, отражая активность воспалительного процесса, характерна для хронических активных гепатитов и циррозов печени. Повышение фракции гамма-глобулинов наблюдается у 88—92 % больных хроническим активным гепатитом, причем значительное повышение (до 26 г/л и выше) — у 60—65 % больных. Почти такие же изменения отмечаются у больных при высокоактивном циррозе печени, при далеко зашедшем циррозе, при этом нередко содержание гамма-глобулинов превышает содержание альбуминов, что является плохим прогностическим признаком [Хазанов А.И., 1988].

При определенных заболеваниях могут наступить нарушения в синтезе гамма-глобулинов, и в крови появляются патологические протеины — парапротеины, которые регистрируются на фореграмме. Для уточнения характера этих изменений требуется проведение иммуноэлектрофореза. Такие изменения фореграмм отмечаются при миеломной болезни, болезни Вальденстрема.

Повышение содержания в крови гамма-глобулинов, кроме уже названных, может сопровождать следующие заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический лимфолейкоз, эндотелиомы, остеосаркомы, кандидомикоз.

Уменьшение содержания гамма-глобулинов бывает первичным и вторичным. Различают три основных вида первичных гипогаммаглобулинемий: физиологическую (у детей в возрасте 3—5 мес), врожденную 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 дает основание для заключения, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, в то время как гипопропротеинемия чаще связана с гипоальбуминемией.

В прошлом широко применялось вычисление альбумин-глобулинового коэффициента, т.е. отношения величины фракции альбуминов к величине фракции глобулинов. В норме этот показатель составляет от 2,5 до 3,5. У больных хроническими гепатитами и циррозами печени этот коэффициент понижается до 1,5 и даже до 1 за счет снижения содержания альбумина и повышения фракции глобулинов.

В последние годы все больше внимания уделяется определению содержания преальбуминов. Особенно ценным его определение является у тяжелых реанимационных больных, находящихся на парентеральном питании. Снижение уровня преальбуминов — ранний и чувствительный тест белковой недостаточности в организме больного. Под контролем содержания уровня преальбуминов в сыворотке крови производится коррекция нарушений белкового обмена у таких больных.

Альбумин в моче

Частота развития диабетической нефропатии (ДН) колеблется от 40 до 50 % у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и от 15 до 30 % у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) [Дедов И.И., 1995]. Опасность этого осложнения состоит в том, что оно развивается медленно и постепенно, поэтому диабетическое поражение почек долгое время остается незамеченным. Наиболее ранним признаком развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии) является микроальбуминурия. Микроальбуминурия — это 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 ее разовом анализе. При появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут, поэтому 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.

Т а б л и ц а 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/мин	
Нормоальбуминурия	Менее 20	Менее 30	Менее 20
Микроальбуминурия	20—200	30—300	20—200
Макроальбуминурия	Более 200	Более 300	Более 200

Другим ранним маркером диабетической нефропатии (табл. 4.3) является нарушенная внутривенная гемодинамика (гиперфильтрация, гиперперфузия почек). Гиперфильтрация характеризуется повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше 140 мл/мин. Для определения СКФ используется проба Реберга—Тареева, основанная на исследовании клиренса эндогенного креатинина в сутки (см. «Клиренс эндогенного креатинина»).

Т а б л и ц а 4.3. Стадии развития диабетической нефропатии [Mogensen С.Е., 1983]

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
Гиперфункция почек	Увеличение СКФ более 140 мл/мин, увеличение почечного кровотока, гипертрофия почек, нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	В начале заболевания
Стадия начальных структурных изменений ткани почек	Утолщение базальных мембран капилляров клубочков, расширение мезангиума, сохраняется высокая СКФ, нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	2—5 лет
Начинающаяся нефропатия	Микроальбуминурия (30—300 мг/сут), СКФ высокая или нормальная, нестойкое повышение АД	5—15 лет
Выраженная нефропатия	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 заболевания или 5—7 лет от появления протеинурии

Лабораторными критериями, характеризующими развитие выраженной стадии диабетической нефропатии, являются протеинурия (как правило, при неизменном осадке мочи), снижение скорости клубочковой фильтрации и нарастание азотемии (концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови). У 30 % больных развивается нефротический синдром, признаками которого являются массивная протеинурия (более 3,5 г/сут), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия. С момента появления постоянной протеинурии темп снижения СКФ составляет в среднем 2 мл/мин в мес, что приводит к развитию терминальной почечной недостаточности уже через 5—7 лет после выявления протеинурии.

На стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) лабораторные исследования позволяют определять тактику ведения больных с сахарным диабетом.

- При развитии ХПН у больных с ИЗСД резко снижается суточная потребность в инсулине, в связи с этим возрастает частота гипогликемических состояний, что требует снижения дозы инсулина.
- Больных с ИНСД, принимающих перорально препараты, снижающие концентрацию глюкозы в крови, при развитии ХПН рекомендуется переводить на инсулинотерапию, поскольку большинство этих препаратов метаболизируется и выводится почками.
- При содержании креатинина в сыворотке крови более 500 мкмоль/л необходимо решать вопрос о подготовке больного к гемодиализу.
- Содержание креатинина в сыворотке 600—700 мкмоль/л (8—9 мг%) и клубочковая фильтрация менее 10 мл/мин являются показанием к проведению трансплантации почки.
- Повышение креатинина в сыворотке крови до 1000—1200 мкмоль/л (12—16 мг%) и снижение клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин являются показанием к проведению программного гемодиализа.

Почечная недостаточность, связанная с диабетической нефропатией, служит непосредственной причиной смерти приблизительно в половине случаев ИНСД у заболевших в детском и юношеском возрасте.

Весьма важной для клинициста является частота проведения лабораторных исследований для наблюдения за динамикой развития диабетической нефропатии. Согласно рекомендации экспертов ВОЗ, при отсутствии протеинурии необходимо исследовать наличие микроальбуминурии:

- у больных с ИЗСД 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 ИНСД не реже 1 раза в год с момента установления диагноза диабета.

При нормальной экскреции альбумина с мочой следует стремиться удерживать фракцию гликозилированного гемоглобина 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);
- скорость снижения СКФ.

Специфические белки

Специфические белки крови выполняют различные функции: осуществляют транспорт различных веществ, участвуют в свертывании 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 определенной степени состояние органов и тканей, что нашло применение в клинической практике.

На течение воспалительной реакции оказывают влияние многие органы, в первую очередь печень, с помощью промежуточных метаболитов. Вскоре после начала воспалительного процесса в печени изменяется скорость синтеза, а следовательно, и состав, и количество определенных видов белков в крови. Белки, синтез которых неспецифически увеличивается в ответ на патологические процессы разного характера (воспаление, повреждение, злокачественные новообразования), а также при беременности, называются «реактантами острой фазы воспаления».

Кислый альфа-1-гликопротеин в сыворотке

Содержание кислого альфа-1-гликопротеина в сыворотке в норме составляет 13,4—34,1 мкмоль/л.

Кислый альфа-1-гликопротеин (орозомукоид) — белок плазмы крови, наиболее богатый углеводами. Углеводная часть представлена несколькими полисахаридными цепочками, присоединенными к полипептидной цепи. Обладает способностью ингибировать активность протеолитических ферментов, изменять адгезивность тромбоцитов, подавлять иммунореактивность, связывать многие медикаменты (пропранолол) и некоторые гормоны (прогестерон).

Орозомукоид относится к белкам острой фазы. Его синтез, как реактанта острой фазы, стимулируется липополисахаридами, высвобожденными из макрофагов, активированных интерлейкином-6. Содержание орозомукоида в крови увеличивается при воспалительных процессах (инфекции, ревматические заболевания, травмы, хирургические вмешательства), опухолях. Исследование этого показателя в динамике позволяет оценивать динамику протекания воспалительного процесса, а при опухолях, в случае их оперативного лечения, диагностировать возникновение рецидива.

Поскольку уровень орозомукоида в крови увеличивается при воспалительных процессах, он может связывать повышенное количество принимаемого больным лекарственного препарата, вследствие чего может возникать расхождение между фармакологическим эффектом и уровнем препарата в крови.

Снижение содержания орозомукоида может быть выявлено в раннем детском возрасте, при беременности (в ранние сроки), тяжелых поражениях печени, нефротическом синдроме, приеме эстрогенов, контрацептивов.

Совместное определение орозомукоида и гаптоглобина в сыворотке крови имеет важное значение для диагностики гемолиза *in vivo*. Обычно уровни этих двух белков повышаются и снижаются одновременно при острофазовых процессах, если выявляется повышенный уровень орозомукоида при нормальном содержании гаптоглобина; это указывает на протекание острофазового процесса с умеренным гемолизом *in vivo*.

Альфа-1-антитрипсин в сыворотке

Уровень активности альфа-1-антитрипсина в норме у мужчин 2,1—3,5 кЕД/л, у женщин — 2,4—3,8 кЕД/л.

Альфа-1-антитрипсин является гликопротеидом, синтезируемым печенью. Функционально он обеспечивает 90 % активности, ингибирующей трипсин в крови. Этот гликопротеид тормозит действие не только трипсина, но и химотрипсина, эластазы, калликреина, катепсинов и других ферментов тканевых протеаз.

Содержание альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови повышается при воспалительных процессах: острых, подострых и хронических инфекционных заболеваниях, острых гепатитах и циррозе печени в активной форме, некротических процессах, состояниях после операции, в восстановительной фазе термических ожогов, при вакцинации, остром и хроническом панкреатите.

Содержание альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови повышается при злокачественных новообразованиях: раке (особенно шейки матки) и метастазах, лимфоме (особенно лимфогранулематозе).

Особый интерес представляют случаи снижения содержания альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови. Довольно часто встречаются стертые формы врожденной антитрипсиновой недостаточности. У таких детей обнаруживают различные формы поражения печени, включая ранние холестазы. У 1—2 % больных развивается цирроз печени. Выраженный врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина часто сочетается с ювенильной базальной эмфиземой легких, муковисцидозом.

Приобретенный дефицит альфа-1-антитрипсина встречается при нефротическом синдроме, гастроэнтеропатии с потерей белка, острой фазе термических ожогов. Снижение альфа-1-антитрипсина в крови может быть у больных вирусным гепатитом вследствие нарушения его синтеза в печени. Повышенное расхождение этого гликопротеида при респираторном дистресс-синдроме, остром панкреатите, коагулопатиях также приводит к снижению его содержания в крови.

Белок сывороточного амилоида А

Содержание сывороточного белка амилоида А у взрослых в норме составляет менее 0,4 мг/л.

Сывороточный белок амилоида А (САА) является нормальным белком сыворотки (служит предшественником фибриллярного тканевого белка АА), синтезируемым в печени. САА является быстро и сильно реагирующим маркером острой фазы.

Усиленный синтез САА гепатоцитами при воспалительных заболеваниях стимулируется макрофагальным медиатором — интерлейкином 1, что приводит к резкому увеличению содержания САА в крови (на два три порядка по сравнению с нормой). Если воспалительный процесс завершается, повышенные количества САА разрушаются макрофагами. Однако в случае длительно существующего воспалительного процесса, макрофаги не в состоянии осуществить полную деградацию САА, и из его фрагментов в инвагинатах плазматической мембраны амилоидобласта (макрофаги, плазматические и миеломные клетки, фибробласты, эндотелиоциты и др.) происходит сборка фибрилл амилоида. Амилоид представляет собой гликопротеид, основным компонентом которого являются фибриллярные белки. Выделяют четыре группы этих белков, характерных для определенных форм амилоидоза: 1) АА-белок (неассоциированный с иммуноглобулинами), образующийся из своего аналога белка САА; 2) AL-белок (ассоциированный с иммуноглобулинами), предшественником его являются L-цепи иммуноглобулинов; 3) AF-белок, в образовании которого участвует главным образом преальбумин; 4) ASC₁-белок, предшественник которого преальбумин. Соответственно специфическим белкам амилоида выделяют АА-, AL-, AF- и ASC₁-амилоидоз. Амилоидоз — диспротеиноз, сопровождающийся глубоким нарушением белкового обмена, появлением аномального фибриллярного белка в межтканевой ткани и стенках сосудов сложного вещества — амилоида.

Высокая концентрация САА в сыворотке крови является маркером АА-амилоидоза, который может быть первичным (периодическая болезнь, болезнь Маккла и Уэлса) и вторичным. Вторичный амилоидоз развивается как осложнение ряда заболеваний: хронических инфекций (особенно туберкулеза), болезней, характеризующихся гнойно-деструктивными процессами (хронические неспецифические заболевания легких, остеомиелит), злокачественных заболеваний (парапротеинемии, лимфогранулематоз, рак), ревматических болезней (особенно ревматоидного артрита).

При воспалительных процессах концентрация САА в сыворотке крови может увеличиваться очень значительно, особенно когда сопутствует вторичный амилоидоз.

Концентрация САА в сыворотке крови повышается уже через несколько часов после инсульта, реагируя аналогично С-реактивному белку, но в большей степени [Тиц Н., 1997].

Гаптоглобин в сыворотке

Гаптоглобин (Hr) — гликопротеин плазмы крови, специфически связывающий гемоглобин. Содержание его в различных возрастных группах колеблется в достаточно широких пределах. Различают три наследственных фенотипа гаптоглобина: Hr 1—1, Hr 2—1, Hr 2—2. Первая форма его в различных группах колеблется в достаточно широких пределах (табл. 4.4) 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 легких — альфа-цепи и 2 тяжелых — бета-цепи, соединенных между собой дисульфидными мостиками.

Т а б л и ц а 4.4. Содержание гаптоглобина в сыворотке в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Концентрация, мг/л
Новорожденные	50—480
6 мес — 16 лет	250—1380
16—60 лет	150—2000
Более 60 лет	350—1750

Основной физиологической функцией гаптоглобина является сохранение железа в организме, кроме того, комплекс гемоглобин-гаптоглобин обладает высокой пероксидазной активностью, оказывая тормозящий эффект на процессы перекисного окисления липидов.

Гаптоглобин относится к белкам острой фазы. Повышение его уровня в крови происходит вследствие стимуляции интерлейкинами клеток печени. Однако изменения уровня гаптоглобина в крови не столь закономерны, как других острофазовых белков. Это обусловлено тем, что при наличии гемолиза *in vivo*, что довольно часто сопровождается острофазовыми процессами, гаптоглобин селективно связывается со свободным гемоглобином плазмы, что приводит к снижению его в крови. Поэтому суммарным результатом может быть повышение, снижение или сохранение нормального уровня белка. Для исключения влияния гемолиза на результаты определения гаптоглобина их необходимо анализировать в сопоставлении с данными хотя бы еще одного реактанта острой фазы. Основные заболевания и состояния, приводящие к повышению уровня гаптоглобина в сыворотке крови, аналогичны приведенным для орозомукоида. Кроме того, повышение гаптоглобина в крови отмечается при холестазах, лечении кортикостероидами

Снижение уровня гаптоглобина выявляется при всех видах гемолиза *in vivo* — аутоиммунном, изоиммунном (при переливании крови, для диагностики необходимо провести исследование до и после переливания), механическом (искусственные клапаны сердца, бактериальный эндокардит, травмы); при острых и хронических заболеваниях печени; может встречаться при неэффективном эритропоэзе (дефицит фолиевой кислоты, гемоглобинопатии); дефектах мембраны эритроцитов или метаболизма (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); увеличении селезенки.

При нефротическом синдроме изменение уровня гаптоглобина в крови зависит от генетического фенотипа гаптоглобина у пациента. При Нр 1—1, молекулярная масса которого относительно невелика, уровень гаптоглобина снижается вследствие потери его с мочой. При других типах (с более высокой молекулярной массой) потери с мочой не происходит и гаптоглобин накапливается в крови.

Содержание гаптоглобина в сыворотке крови повышается при злокачественных новообразованиях некоторых локализаций (рак молочной железы, желудочно-кишечного тракта, гениталий, легкого и др.). Обнаруживаются также изменения представительства типов гаптоглобина в сыворотке крови больных раком гениталий и молочной железы, заключающиеся в преобладании Нр 1—1 при злокачественных опухолях молочной железы и в достоверном снижении содержания Нр 2—2 при раке шейки матки.

Церулоплазмин (медьсодержащая оксидаза) в сыворотке

Содержание церулоплазмينا в сыворотке в норме у взрослых 300—580 мг/л.

Церулоплазмин представляет собой белок с молекулярной массой около 150000 дальтон, содержит 8 ионов Cu^+ и 8 ионов Cu^{2+} . Главный медьсодержащий белок плазмы относится к альфа-2-глобулинам; на его долю приходится 3 % общего содержания меди в организме и свыше 95 % меди сыворотки. Церулоплазмин обладает выраженной оксидазной активностью; в плазме он также ограничивает освобождение запасов железа, активирует окисление аскорбиновой 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 Вильсона—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). Для проявления признаков заболевания особое значение имеет степень накопления меди в ЦНС. Недостаточность ионов меди в крови (вследствие дефицита церулоплазмينا) приводит к повышению их резорбции в кишечнике, что еще больше способствует ее накоплению в организме с последующим воздействием на ряд жизненно важных процессов. Низкие уровни церулоплазмينا в сыворотке крови отмечаются также при нефротическом синдроме, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, тяжелых заболеваниях печени вследствие его потерь и нарушения синтеза.

Церулоплазмин является белком острой фазы (период полураспада 6 сут), поэтому возрастание его уровня наблюдается у больных с острыми и хроническими инфекционными за-

болеваниями, циррозом печени, гепатитами, инфарктом миокарда, системными заболеваниями, лимфогранулематозом. Повышение уровня церулоплазмينا отмечается у больных шизофренией.

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови увеличивается при злокачественных новообразованиях различной локализации (рак легкого, молочной железы, шейки матки, желудочно-кишечного тракта) в 1,5—2 раза, достигая более значительных величин при распространенности процесса. Успешное химио- и лучевое лечение сопровождается снижением уровня церулоплазмينا вплоть до нормального уровня. При неэффективности комбинированной терапии, а также при прогрессировании заболевания содержание церулоплазмينا остается высоким.

Альфа-2-макроглобулин в сыворотке

Содержание альфа-2-макроглобулина в сыворотке в норме у мужчин 1,50—3,50 г/л; у женщин — 1,75—4,20 г/л.

Альфа-2-макроглобулин — основной компонент альфа-2-глобулиновой фракции белков сыворотки крови. Благодаря высокой молекулярной массе этот белок содержится в основном только в плазме. Альфа-2-макроглобулин участвует в физиологической регуляции свертывающей системы крови, лизиса сгустка и комплемента, а также в контроле за протеолитическим эффектом коллагеназ лейкоцитов, лизосомальных катепсина, панкреатического трипсина и химотрипсина. Он быстро инактивирует протеазы, блокируя их протеолитическую активность по отношению к белкам и другим большим пептидам.

Повышение уровня альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови выявляется при сахарном диабете, острых и хронических гепатитах, циррозе печени, недостаточности альфа-1-антитрипсина, ишемическом инсульте, беременности, значительной физической нагрузке. При нефротическом синдроме повышение уровня альфа-2-макроглобулина в сыворотке пропорционально степени потери белка с мочой, так как он задерживается почками. Только в самых тяжелых случаях нефротического синдрома происходит потеря его с мочой, и уровень альфа-2-макроглобулина в сыворотке снижается. Высокие показатели альфа-2-макроглобулина в сыворотке выявляются у пациентов с агаммаглобулинемией.

При тяжелых острых панкреатитах в ответ на повышение активности протеолитических ферментов в крови увеличивается уровень альфа-2-макроглобулина.

Сниженные уровни альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови могут быть определены при заболеваниях легких, множественной миеломе, ювенильном ревматоидном артрите, терминальных стадиях критических состояний, а также при лечении препаратами стрептокиназы, внутривенных вливаниях декстрана (влияние интерференции при проведении исследования).

Динамика концентрации острофазовых белков и антиострофазовых белков после травм, ожогов и хирургических вмешательств (в процентах от исходных значений) представлена на рис. 4.1.

Витамин-А-связывающий белок в сыворотке

Содержание витамин-А-связывающего белка в сыворотке крови взрослого человека в норме составляет 17—61 мг/л.

Витамин-А-связывающий белок синтезируется в печени; содержание в сыворотке отражает состояние питания (недостаточная калорийность) и определяет связывание и транспорт витамина А. Биологический период полужизни белка составляет 12 ч. В крови человека отмечается хорошая корреляция между концентрацией витамина А и витамин-А-связывающего белка. При дефиците витамина А молекулы белка не синтезируются печенью. Витамин А входит в состав пигмента сетчатой оболочки глаза родопсина, который необходим для сумеречного зрения. Он также необходим для обеспечения нормального синтеза мукополисахаридов и секреции слизи; недостаточность витамина А приводит к высыханию эпителия, секреторного слизи (фолликулярный гиперкератоз, ксероз конъюнктивы, кератофтальмия, кератомалация). Одним из проявлений недостаточности витамина А может быть анемия, которую эффективно устраняет лечение витамином А, но не препаратами железа. Ряд болезней и патологических состояний обуславливают патологические изменения содержания в сыворотке витамин-А-связывающего белка и витамина А (табл. 4.5).

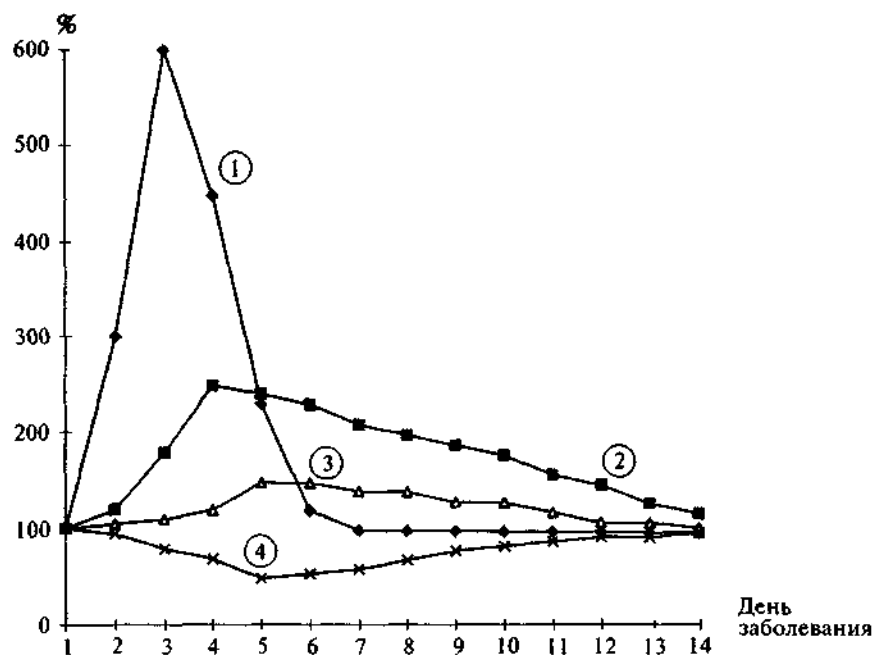


Рис. 4.1. Динамика концентрации острофазовых белков и антиострофазовых белков после травмы, ожогов и хирургических вмешательств

Изменение С-реактивного белка и белка сывороточного амилоида А (1); альфа-1-антихимотрипсина, альфа-1-гликопротеина, гаптоглобина, фибриногена (2); С3 и С4 компонентов комплемента, альфа-2-макроглобулина, церулоплазмينا (3); альбумина, преальбумина, трансферрина, фибронектина, аполипопротеина А (4).

Т а б л и ц а 4.5. Заболевания и состояния, при которых изменяется содержание витамин-А-связывающего белка

Повышение показателя	Снижение показателя
Хронические заболевания почек, уремия Прием пероральных контрацептивов	Заболевания печени (вирусный гепатит, хронический активный гепатит, цирроз) Муковисцидоз Недостаточность питания Гипертиреоз Дистрофия сетчатки

Цистатин с в сыворотке

Содержание цистатина С в сыворотке в норме составляет: в возрасте до 50 лет — 0,63—1,33 мг/л; старше 50 лет — 0,74—1,55 мг/л.

Цистатин С — небольшой негликозилированный белок, который продуцируется всеми известными ядросодержащими клетками с постоянной скоростью, не зависящей от фазы воспаления. Ген, кодирующий цистатин С, относится к типу «охранников», что обуславливает стабильную скорость продукции белка. Поэтому главной детерминантой уровня цистатина С в крови является скорость клубочковой фильтрации. В последние годы определение содержания цистатина С используется как критерий нарушения клубочковой фильтрации [Nilsson-Ehle P., Grubb A., 1994]. Последние исследования показали, что рост содержания цистатина С в сыворотке крови — лучший маркер сниженной клубочковой фильтрации [Newman D.J. et al., 1995]. У больных с ОПН уровень содержания цистатина С в сыворотке крови повышается раньше, чем уровень креатинина.

Витамин В₁₂ в сыворотке

Содержание витамина В₁₂ в сыворотке в норме: у новорожденных — 160—1300 пг/мл, у взрослых — 100—700 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. К числу витаминов группы В₁₂ относятся несколько кобаламинов, содержащихся в продуктах животного происхождения, но не в зеленых овощах. Алиментарная недостаточность витамина В₁₂ встречается редко. Всасывание витамина В₁₂ происходит в дистальных отделах подвздошной кишки. Оно возможно только после образования витамином комплекса с внутренним фактором — гликопротеином, секретлируемом в желудке. Специфический белок-переносчик транскобаламин II осуществляет транспорт кобаламинов в плазме крови. Всасывание витамина зависит в норме от следующих факторов: 1) секреции внутреннего фактора в желудке; 2) целостности слизистой оболочки дистальных отделов подвздошной кишки; 3) наличия в плазме транскобаламина II в достаточном количестве. Витамин В₁₂ необходим для роста некоторых бактерий кишечника, которые препятствуют всасыванию этого витамина, конкурируя за него с клетками кишечника. Поэтому на всасывание витамина В₁₂ может оказывать влияние и микрофлора кишечника.

Недостаточность его в организме, как и фолиевой кислоты, вызывает мегалобластическую анемию. При истинной пернициозной анемии нарушение всасывания витамина В₁₂ обусловлено наличием антител к внутреннему фактору. В отличие от дефицита фолиевой кислоты при недостаточности витамина В₁₂ возможна подострая комбинированная дегенерация спинного мозга. Хотя проявления мегалобластической анемии при недостаточности витамина В₁₂ 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 В₁₂ используется для правильной диагностики макроцитарных и мегалобластических анемий. Изменение содержания витамина В₁₂ при различных заболеваниях и патологических состояниях отражены в табл. 4.6.

Т а б л и ц а 4.6. Заболевания и состояния, при которых может изменяться содержание витамина В₁₂

Увеличение концентрации В ₁₂	Снижение концентрации В ₁₂
Острый гепатит	Мегалобластная анемия
Печеночная 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 В ₁₂
Метастазы рака в печень	Прием неомицина, цитостатиков, аминокислоты, аминогликозидов, аскорбиновой кислоты, фенитоина, фенобарбитала, пирамидона
Недостаточность белкового питания	Облучение тонкой кишки
	Пернициозная анемия
	Атрофический гастрит
	Нарушение всасывания
	Дефицит витамина в пище (у вегетарианцев)
	Беременность

Показатели азотистого обмена

Мочевина (азот мочевины) в сыворотке

Мочевина является конечным продуктом метаболизма белков в организме. Она удаляется из организма посредством клубочковой фильтрации, 40—50 % ее реабсорбируется канальцевым эпителием почек и активно секретуруется тубулярными клетками. При патологии сдвиги в уровне мочевины крови зависят от соотношения процессов мочевинообразования и ее выведения. Нормальные величины содержания мочевины (азот мочевины) в сыворотке приведены в табл. 4.7.

Т а б л и ц а 4.7. Содержание мочевины (азота мочевины) в сыворотке в норме

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 может возникать после введения глюкозы, при пониженном катаболизме белков, повышенном диурезе, после гемодиализа (например, при отравлении), при голодании, при печеночной недостаточности. ∇

Различают три группы причин, приводящих к увеличению содержания мочевины в крови: надпочечную, почечную и подпочечную азотемию.

Надпочечную азотемию называют еще продукционной, так как она обусловлена повышенным образованием азотистых шлаков в организме. Такого рода азотемию наблюдается при потреблении очень большого количества белковой пищи, различных воспалительных процессах с выраженным усилением катаболизма белков, обезвоживании в результате рвоты, поноса и др. Однако при этих состояниях избыток мочевины быстро удаляется из организма почками. ∇ Продолжительное увеличение содержания мочевины в сыворотке крови выше значения 8,3 ммоль/л должно расцениваться как проявление почечной недостаточности. ∇

Повышение мочевины в крови наиболее часто возникает в результате нарушения выделительной функции почек. *Почечную (ретенционную) азотемию* могут вызвать следующие формы патологии.

- ▲ Острые и хронические гломерулонефриты (ГН); при остром ГН повышение мочевины наблюдается редко и, как правило, кратковременно; при хроническом ГН уровень мочевины может колебаться, повышаясь при обострении процесса и снижаясь при его затухании.
- ▲ Хронические пиелонефриты; повышение мочевины у этих больных зависит от выраженности нефросклероза и от воспалительного процесса в почках.
- ▲ Нефросклерозы, вызванные отравлениями солями ртути, гликолями, дихлорэтаном, другими токсическими веществами.
- ▲ Синдром длительного сдавливания (размозжения); уровень мочевины в крови бывает очень высоким, что объясняется сочетанием задержки выведения мочевины с повышенным распадом белков.
- ▲ Гипертоническая болезнь злокачественного течения.
- ▲ Гидронефроз, выраженный поликистоз, туберкулез почки.
- ▲ Амилоидный или амилоидно-липидный нефроз; повышение мочевины в крови у таких больных наблюдается только на поздних стадиях развития заболевания.

При развитии острой почечной недостаточности (ОПН) мочевина крови нередко достигает очень высоких концентраций — 133,2—149,8 ммоль/л. Важным является величина нарастания уровня мочевины у больных с ОПН. Так, при неосложненных случаях ОПН концентрация мочевины в крови возрастает на 5—10 ммоль/л за сутки, при наличии дополнительно инфекции или обширной травмы уровень мочевины повышается на 25 ммоль/л.

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 около 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 около 100 г белка. Нормальные величины содержания мочевины (азота мочевины) в моче отражены в табл. 4.8.

Т а б л и ц а 4.8. Содержание мочевины (азота мочевины) в моче в норме

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, у тех, кто придерживается углеводного рациона питания с низким содержанием белка.

В клинической практике определение мочевины в моче используется для контроля за состоянием процессов анаболизма и катаболизма в организме. Это имеет большое значение, особенно у тяжелых реанимационных больных, получающих энтеральное (зондовое) и парентеральное питание. Зная, какие процессы преобладают у больного — повышенное выделение мочевины с мочой (отрицательный азотистый баланс) или уменьшение выделения мочевины с мочой (положительный азотистый баланс), можно рассчитать необходимое больному количество белковых препаратов. Положительный азотистый баланс имеет место при заболеваниях печени, сопровождающихся снижением образования мочевины; при нарушениях функции почек (одновременный рост мочевины в крови); приеме анаболических гормонов (гормон роста, тестостерон, инсулин и др.).

Отрицательный азотистый баланс выявляется у больных в послеоперационном состоянии, при гиперфункции щитовидной железы.

Креатинин в сыворотке

Креатинин является конечным продуктом 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 является макроэргом и участвует в переносе энергии в клетке между митохондриями и миофибриллами. Концентрация креатинина в крови зависит от его образования и выведения. Его образование непосредственно зависит от состояния мышечной массы. Креатинин удаляется почками посредством клубочковой фильтрации, но, в отличие от мочевины, не реабсорбируется, что нашло применение в лабораторной диагностике (проба Реберга—Тареева).

Содержание креатинина в крови здоровых людей — величина довольно постоянная и мало зависящая от питания и других экстраренальных факторов. Нормальные величины содержания креатинина в сыворотке представлены в табл. 4.9.

Определение креатинина широко используется 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.

Т а б л и ц а 4.9. Содержание креатинина в сыворотке в норме [Тин Н., 1997]

Возраст	Содержание креатинина в сыворотке	
	мкмоль/л	мг/дл
Новорожденные	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 ее диагностики. Следует отметить, что увеличение уровня креатинина и мочевины при ОПН — довольно поздние ее признаки. Повышение выявляется, когда поражено более 50 % нефронов. При тяжелом нарушении функции почек содержание в крови креатинина может достигать очень высоких цифр — 800—900 мкмоль/л, а в отдельных случаях до 2650 мкмоль/л и выше. При неосложненных 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. Уровни креатинина крови и клубочковой фильтрации приняты как основные лабораторные критерии в классификации хронической почечной недостаточности (ХПН) (см. «Клиренс эндогенного креатинина»).

Следует помнить, что такие заболевания, как гипертиреоз, акромегалия, гигантизм, сахарный диабет, кишечная непроходимость, мышечная дистрофия, обширные ожоги, также могут сопровождаться повышением уровня 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. Насыщенный животными белками рацион питания дает повышение выделения креатинина с мочой. Нормальные величины содержания креатинина в моче представлены в табл. 4.10.

Т а б л и ц а 4.10. Содержание креатинина в моче в норме

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 (КрМ) к креатинину плазмы (КрП). Практически важно отличать преренальную ОПН

от ренальной, особенно установить момент перехода одной формы в другую, так как это определяет изменение тактики лечения больного.

Преренальная (функциональная) ОПН развивается вследствие уменьшения ОЦК, тяжелой сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, печеночной 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 не реабсорбируемого креатинина в моче, в виде отношения КрМ/КрП. При преренальной ОПН величина отношения КрМ/КрП выше 40, тогда как при ренальной ОПН способность сохранять воду нарушена, поэтому величина отношения КрМ/КрП менее 20, что говорит о переходе преренальной формы в ренальную и служит обоснованием для смены терапии.

Острая обструкция мочевых путей приводит к изменениям отношения КрМ/КрП, 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 не секретировается канальцами. Порядок проведения пробы заключается в том, что больной утром мочится, выпивает 200 мл воды, и затем натошак в состоянии полного покоя собирает мочу за точно определенное непродолжительное время (2 ч). Посередине этого отрезка времени берут кровь из вены. Определяют концентрацию креатинина в крови и моче, собранной за 2 ч. Рассчитывают коэффициент очищения (Коч) или клиренс эндогенного креатинина. $Коч = (М:Пл.) \cdot Д$ (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), деленному на 120 мин]; Коч выражает величину клубочковой фильтрации (КлФ).

В норме клубочковая фильтрация колеблется от 80 до 160 мл/мин. У здоровых мужчин в возрасте от 21 года до 40 лет она составляет в среднем 133,2 мл/мин; от 41 года до 60 лет — 122,1 мл/мин. У здоровых женщин в возрасте от 21 года до 40 лет КлФ равняется в среднем 142,9 мл/мин; от 41 года до 60 лет — 114,3 мл/мин [Шюк О., 1975].

В норме величины клубочковой фильтрации наиболее низки утром, повышаются до максимальных величин в дневные часы и вновь снижаются вечером. У здоровых людей снижение КлФ происходит под влиянием тяжелой физической нагрузки и отрицательных эмоций; возрастает после питья и приема высококалорийной пищи.

КлФ — чувствительный показатель функционального состояния почек. Снижение ее наблюдается при острых и хронических гломерулонефритах, нефросклерозах, являясь одним из ранних симптомов нарушения функции почек. Понижение КлФ, как правило, наступает значительно раньше, чем снижение концентрационной функции почек и накопление в крови азотистых шлаков. При первичных клубочковых поражениях недостаточность концентрационной функции почек выявляется при резком снижении КлФ (приблизительно на 40—50 %). При хронических пиелонефритах поражается преимущественно дистальный отдел канальцев, и фильтрация уменьшается позднее, чем концентрационная функция канальцев [Ратнер М.Я., 1983]. Нарушение концентрационной функции почек и иногда даже незначительное повышение содержания в крови азотистых шлаков у больных с хроническим пиелонефритом возможно при отсутствии снижения КлФ.

На КлФ оказывают влияние экстраренальные факторы. Так, КлФ снижается при сердечной и сосудистой недостаточности, обильном поносе и рвоте, гипотиреозе, механическом затруднении оттока мочи (опухоль предстательной железы), при поражении печени. В начальной стадии острого гломерулонефрита снижение КлФ происходит не только вследствие нарушения проходимости клубочковой мембраны, но и в результате расстройств гемодинамики. При хроническом гломерулонефрите снижение КлФ может быть обусловлено азотемической рвотой и поносом.

Стойкое падение КлФ до 40 мл/мин при хронической почечной патологии указывает на выраженную почечную недостаточность, падение до 15—10—5 мл/мин — на развитие терминальной почечной недостаточности (табл. 4.11).

Т а б л и ц а 4.11. Лабораторные критерии стадий ХПН [Рябов С.И., 1982]

Стадия	Фаза	Креатинин крови, ммоль/л	КлФ, % от должной
I — латентная	A	Норма	Норма
	Б	До 0,18	До 50
II — азотемическая	A	0,19—0,44	20—50
	Б	0,45—0,71	10—20
III — уремическая	A	0,72—1,24	5—10
	Б	1,25 и выше	Ниже 5

Повышение КлФ наблюдается при хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом, в ранней стадии гипертонической болезни; высокие цифры КлФ отмечаются и при нефрозах. Однако нужно помнить, что при этом заболевании величина Коч эндогенного креатинина не всегда соответствует истинному состоянию КлФ. Это связано с тем, что при нефротическом синдроме креатинин выделяется не только клубочками, но и секретировается измененным канальцевым эпителием, и поэтому Коч. эндогенного креатинина может до 30 % превышать истинный объем клубочкового фильтрата.

Канальцевая реабсорбция. Канальцевая реабсорбция (КР) рассчитывается по разнице между клубочковой фильтрацией и минутным диурезом (Д) и вычисляется в процентах к клубочковой фильтрации по формуле:

$$КР = \frac{КлФ - Д}{КлФ} \times 100.$$

В норме канальцевая реабсорбция составляет 95—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 наблюдается у больных несахарным диабетом. Стойкое уменьшение реабсорбции воды ниже 97—95 % отмечается при первично-сморщенной и вторично-сморщенной почке и хронических пиелонефритах. Реабсорбция воды может также уменьшаться при острых пиелонефритах раньше, чем КлФ. При гломерулонефритах реабсорбция снижается позднее, чем КлФ. Обычно одновременно со снижением реабсорбции воды выявляется недостаточность концентрационной функции почек. В связи с этим понижение реабсорбции воды в функциональной диагностике почек большого клинического значения не имеет.

Повышение канальцевой реабсорбции сопутствует нефриту, нефротическому синдрому.

Мочевая кислота в сыворотке

Мочевая кислота является продуктом обмена пуриновых оснований, входящих в состав сложных белков — нуклеопротеидов. Образовавшаяся мочевая кислота выделяется почками. Мочевая кислота во внеклеточной жидкости, в том числе и плазме, присутствует в виде солей натрия (ураты) в концентрации, близкой к насыщению, поэтому существует возможность кристаллизации урата натрия, если концентрация мочевой кислоты превысит максимум нормальных значений. Нормальные величины содержания мочевой кислоты в сыворотке представлены в табл. 4.12.

Повышение уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) имеет большое значение для диагностики подагры. Различают первичную подагру, когда накопление мочевой кислоты в крови не вызвано каким-либо другим заболеванием, и вторичную, которая может быть следствием нарушения работы почек, повышенного образования пуринов при гематологических заболеваниях, когда распадается много ядерных клеток, после облучения рентгеновскими лучами, при злокачественных новообразованиях, сердечной декомпенсации, разрушении тканей при голодании и других случаях. Таким образом, первичная и вторичная подагра возникает вследствие нарушения экскреции мочевой кислоты или ее избыточной продукции.

Т а б л и ц а 4.12. Содержание мочевой кислоты в сыворотке в норме

Возраст	Содержание мочевой кислоты в сыворотке	
	ммоль/л	мг/дл
До 60 лет:		
— мужчины	0,27—0,48	4,5—8,2
— женщины	0,18—0,38	3,0—6,5
Старше 60 лет:		
— мужчины	0,25—0,47	4,2—8,0
— женщины	0,19—0,43	3,2—7,3

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. Выделяют следующие фазы заболевания: 1) бессимптомная гиперурикемия; 2) острый артрит; 3) межприступный период; 4) хронический артрит.

Определение содержания 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 цифр, однако часто наблюдается повышение в 3—4 раза по сравнению с нормой. Для получения точных данных о содержании мочевой кислоты в крови, наиболее адекватно отражающих уровень эндогенного образования мочевой кислоты, необходимо в течение 3 сут перед исследованием назначать больным малопуриновую диету.

Вторичная подагра может наблюдаться при лейкозах, В₂-дефицитной анемии, полицитемии, иногда некоторых острых инфекциях (пневмония, рожистое воспаление, скарлатина, туберкулез), 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 для почечной недостаточности минимально.

Мочевая кислота в моче

Мочевая кислота, выводимая с мочой, отражает поступление пуринов с пищей и распад эндогенных пуриновых нуклеотидов. Около 70 % общего количества мочевой кислоты организма выводится с мочой. Клиренс мочевой кислоты составляет около 10 % профильтрованного количества. Почечная экскреция мочевой кислоты является производной профильтрованного количества, которое почти полностью реабсорбируется в проксимальном канальце, а также секреции и реабсорбции в дистальном канальце. Нормальные величины содержания мочевой кислоты в моче представлены в табл. 4.13.

Определение мочевой кислоты в моче необходимо проводить совместно с ее 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 ее выведения). При нарушении выведения высокий уровень мочевой кислоты в крови не сопровождается увеличением концентрации мочевой кислоты в моче. 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; при нарушении выделения мочевой кислоты назначают или увеличивают дозу урикозурических средств, блокирующих канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты в почках или применение этих лекарственных средств 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.

Т а б л и ц а 4.13. Содержание мочевой кислоты в моче в норме

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

Определенный интерес представляет определение отношения мочевая кислота/креатинин в моче для установления причин развития ОПН. Значение соотношения мочевая кислота/креатинин в моче менее 1 часто наблюдается при ОПН лекарственного генеза, а значения более 1 — при ОПН вследствие малярии, лептоспироза и других состояний, сопровождающихся гиперкатаболизмом [Ермоленко В.М., 1986].

Аммиак в сыворотке

Аммиак является продуктом 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 относительно уязвим (в результате как гиперпродукции в кишечнике, так и уменьшения преобразования аммиака больной печенью), и поэтому гипераммониемия часто наблюдается при заболеваниях печени. Нормальные величины содержания аммиака в сыворотке представлены в табл. 4.14.

Т а б л и ц а 4.14. Содержание аммиака (азота аммиака) в сыворотке в норме

Возраст	Содержание аммиака в сыворотке	
	мкг/дл	мкмоль/л
Новорожденные	90—150	64—107
0—2 нед	79—129	56—92
Старше 1 мес	29—70	21—50
Взрослые	15—45	11—32

Определению уровня аммиака в крови при заболеваниях печени отводится роль индикатора шунтирования печени, под которыми подразумевают вещества, в норме поступающие главным образом из кишечника в систему воротной вены и в печень. При развитии венозных коллатералей эти вещества поступают в систему общего кровотока, минуя печень, и становятся показателями сброса портальной крови.

Ферментная гипераммониемия развивается при нарушении работы систем, участвующих в преобразовании аммиака (ферменты цикла мочевинообразования). В основном такие нарушения регистрируют у детей и подростков и встречаются гораздо реже шунтовых. Различают врожденные и приобретенные ферментопатии, приводящие к гипераммониемии. К врожденным относятся гиперлизинемия (дефект дегидрогеназы лизина), пропионовая ацидемия (дефект карбоксилазы пропионовой кислоты), метилмалониевая ацидемия (дефект

метилмалонилмутазы) и орнитемия (дефект орнитиновой кетокислотной трансминазы). К приобретенным ферментопатиям относится синдром Рея, при котором отмечается особенно высокая (в 3—5 раз выше нормы) гипераммониемия.

Повышение концентрации аммиака сыворотки крови закономерно наблюдается при циррозах печени. При циррозе печени без энцефалопатии гипераммониемия обычно не превышает 25—50 % по сравнению с верхней границей нормы. При развитии энцефалопатии повышение концентрации аммиака колеблется между 50 и 100 % по сравнению с верхней границей нормы [Хазанов А.И., 1988].

Нередко повышение концентрации аммиака отмечают при вирусном гепатите. Выраженная гипераммониемия у таких больных отмечается при развитии острой печеночной недостаточности, что объясняется развитием массивного некроза печени. При повреждении более 80 % паренхимы печени нарушается синтез мочевины из аммиака [Блюгер А.Ф., Лишневский М.С., 1973].

Повышение содержания аммиака в крови наблюдается при раке печени, хроническом активном гепатите, жировой дистрофии.

Повышают содержание аммиака в крови и некоторые лекарственные препараты: барбитураты, наркотические анальгетики, фуросемид и др.

Гомоцистеин в сыворотке

В норме содержание гомоцистеина в сыворотке составляет 5—15 мкмоль/л.

Гомоцистеин — продукт обмена аминокислот (превращения метионина в цистеин).

Высокие уровни гомоцистеина являются важнейшим фактором, ответственным за развитие раннего атеросклероза и тромбоза [Sainato D., 1998]. Поэтому в настоящее время определение гомоцистеина в сыворотке крови используют в качестве маркера развития ИБС. Высокие уровни гомоцистеина у больных ИБС являются четким предвестником острых явлений, которые могут привести к летальному исходу.

Врожденная гомоцистинурия является моногенным дефектом метаболизма, обусловленная дефицитом метилентетрагидро-фолат-редуктазы. Пациенты с таким довольно редким заболеванием (1 на 200000 новорожденных) обычно страдают тяжелой задержкой умственного развития, патологией скелета и ранним развитием атеросклеротической болезни. Больные выделяют с мочой большие количества гомоцистеина и имеют очень высокую его концентрацию в плазме крови — 50—500 мкмоль/л.

В настоящее время патогенетические механизмы, связанные с участием высоких уровней гомоцистеина в крови в патогенезе атеросклероза, активно обсуждаются. Установлена отрицательная коррелятивная связь между уровнями гомоцистеина и концентрацией фолатов, витаминов В₆ и В₁₂ в крови. Дефицит перечисленных веществ в организме сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. Не вполне ясно, является ли повышенный уровень гомоцистеина в крови причиной ИБС или он отражает недостаточность витаминов, которой принадлежит ведущая роль в развитии атеросклероза.

Молекулы средней массы в крови

В норме содержание молекул средней массы (средних молекул) в крови составляет 0,240±0,04 усл.ед.

Средние молекулы (СМ) — эндогенные компоненты, молекулярная масса которых составляет 500—5000 дальтон. Название «средние молекулы» основано на общности группового признака — величине молекулярной массы. Они занимают промежуточное (среднее) положение по своей молекулярной массе между простыми веществами в сыворотке крови (мочевина, креатинин, билирубин и т.д.) и белками. Химический состав группы СМ весьма неоднороден. Она включает пептиды, гликопептиды, аминосахара, полиамины, многоатомные спирты и др. Группа СМ состоит по меньшей мере из 30 пептидов с установленной биологической активностью. Среди них вазопрессин, окситоцин, нейротензин, ангиотензин, АКГГ, глюкагон, кальцитонин, эндорфины, энкефалины и др. Значительная часть СМ образуется в процессе катаболизма белков в организме.

Существенная особенность СМ заключается в их высокой биологической активности. Средние молекулы обладают нейротоксической активностью, угнетают процессы биосинтеза белка, способны подавлять активность ряда ферментов, разобщать процессы окисления и

фосфорилирования, вызывать состояния вторичной иммунодепрессии, оказывать токсическое действие на эритропоэз.

Обладая относительно небольшой молекулярной массой, в норме СМ удаляются из организма почками путем клубочковой фильтрации. Так удаляется 95 % СМ, которые у здорового человека затем почти полностью реабсорбируются клетками проксимальной части канальцевой системы нефрона. Со стороны просвета канальца в щеточной каемке имеются активные пептидазы, которые быстро гидролизуют пептиды, и образовавшиеся аминокислоты реабсорбируются в кровь. Снижение функциональной способности почек к удалению СМ приводит к тому, что при почечной недостаточности может наступить гипергастринемия, избыток в крови паратгормона, а вследствие замедления инактивации инсулина в почках у больных диабетом может снижаться потребность в инсулине. Вот почему накопление СМ в организме при почечной недостаточности во многом определяет многообразие клинических проявлений эндотоксикоза (сомнолencia, «неуправляемая» гипертензия, анемия, псевдодиабет, рвота, диарея, уремическая остеопатия и др.).

В последние годы показано важное значение СМ в патогенезе ряда заболеваний: уремической интоксикации, печеночной комы, острой ожоговой токсемии, перитоните, остром панкреатите, инфаркте миокарда, обострении туберкулеза, ревматизма, онкологических заболеваний.

Повышение уровня СМ в сыворотке крови зависит от состояния больных. Предельно высокие значения уровня СМ (0,8—0,9 усл. ед. и выше) отмечаются у лиц с острой и хронической почечной недостаточностью; средние значения (0,4—0,8 усл. ед.) — у больных с печеночной комой, разлитым гнойным перитонитом, острым панкреатитом, тромбоэмболическими осложнениями, сепсисом, ожоговой токсемией; низкие (0,3—0,4 усл. ед.) — у больных после хирургических вмешательств (аппендэктомия, холецистэктомия), у лиц с черепно-мозговой травмой, при местном перитоните, онкологических заболеваниях, у больных с нарушениями мозгового кровообращения [Кишкун А.А. и др., 1990]. У истощенных больных даже при наличии разлитого гнойного перитонита увеличения уровня СМ в крови не выявляется.

При эндогенной интоксикации наблюдается прямая связь между увеличением уровня СМ и ухудшением состояния больного. Стойкое повышение уровня СМ у больных с ОПН, несмотря на улучшение прочих показателей (креатинин, мочевины, калий), является признаком неблагоприятного исхода заболевания. Динамическое исследование больных, находящихся в реанимационных отделениях, показывает, что нарастание явлений эндогенной интоксикации во всех случаях наблюдается на фоне увеличения уровня СМ, которое является одним из ранних признаков развития осложнений.

Эффективность специфической и детоксикационной терапии отражает величина СМ. У всех больных уменьшение клинических проявлений эндотоксикоза сопровождается уменьшением уровня СМ. На основе анализа клинических данных и результатов лабораторных исследований разработана схема [Габриэлян Н.И., 1983] оценки тяжести уремической интоксикации у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) (табл. 4.15).

При первой стадии ХПН лечение, как правило, ограничивается специфической лекарственной терапией, а использование сеансов гемодиализа вызывает отчетливый и продолжительный эффект. Вторая и третья стадии ХПН соответствуют выраженной и высокой степени эндотоксикоза. Успешное лечение таких больных возможно лишь при использовании программного гемодиализа, а также аллотрансплантации почки. При четвертой стадии интоксикации современные средства лечения не приводят к радикальному улучшению состояния.

Определение уровня СМ до проведения лечебной гемосорбции, плазмафереза, гемодиализа и после них позволяют количественно оценивать эффективность проводимых мероприятий.

Т а б л и ц а 4.15. Оценка тяжести уремической интоксикации у больных с ХПН

Исследуемый показатель	Стадия ХПН			
	первая	вторая	третья	четвертая
СМ, усл. ед.	0,6	0,6—0,8	0,8—1,0	1,0 и выше
Креатинин, ммоль/л	0,2	0,2—0,7	0,7—1,2	1,2 и выше
Степень интоксикации	Обратимая	Выраженная	Высокая	Терминальная
Клиническое состояние	Компенсированное	Декомпенсированное I степень	Декомпенсированное II степень	Декомпенсированное III степень

Молекулы средней массы в моче

Концентрация молекул средней массы в моче при ее 10-кратном разведении в норме составляет в среднем 0,319 усл. ед.

Исследование уровня средних молекул в моче проводится только совместно с определением СМ в крови; отдельное исследование СМ в моче клинического значения не имеет.

У больных с выраженной эндогенной интоксикацией и сохраненной функцией почек уровень СМ в моче может возрасти в 3—10 раз по сравнению с нормой, что свидетельствует об усиленном удалении токсинов почками. С развитием почечной недостаточности уровень СМ в моче становится ниже их уровня в крови, а у наиболее тяжелых больных снижается до 0,120—0,180 усл. ед.

ГЛЮКОЗА И МЕТАБОЛИТЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Глюкоза в крови

Глюкоза является одним из важнейших компонентов крови; количество ее отражает состояние углеводного обмена. Глюкоза равномерно распределяется между плазмой и форменными элементами крови с некоторым превышением ее концентрации в плазме. Содержание глюкозы в артериальной крови выше, чем в венозной, что объясняется непрерывным использованием глюкозы клетками. Уровень глюкозы в крови регулируется центральной нервной системой, гормональными факторами и функцией печени. Нормальные величины концентрации глюкозы в крови представлены в табл. 4.16.

Т а б л и ц а 4.16. Концентрация глюкозы в крови в норме

Возраст	Концентрация глюкозы в крови	
	ммоль/л	мг/дл
Новорожденные	2,8—4,4	50—115
Дети	3,9—5,8	70—105
Взрослые	3,9—6,4	70—105

При целом ряде состояний содержание глюкозы в крови повышается (гипергликемия) или понижается (гипогликемия).

Наиболее часто гипергликемия развивается у больных сахарным диабетом. Диагноз сахарного диабета правомерен, если содержание глюкозы в крови натощак составляет 7 ммоль/л и более, а дневные колебания на фоне обычного режима питания — до 11 ммоль/л и более. При содержании глюкозы от 5,7 до 6,9 ммоль/л, а также лицам с выявленными факторами риска в отношении развития сахарного диабета (сахарный диабет у близких родственников, рождение крупного плода, нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе, ожирение, гипертоническая болезнь) необходимо проводить глюкозотолерантный тест.

Кроме сахарного диабета, гипергликемия наблюдается при следующих состояниях и заболеваниях: эпидемический энцефалит, сифилис ЦНС, повышение гормональной активности щитовидной железы, коры и мозгового слоя надпочечников, гипофиза; травмы и опухоли мозга, эпилепсия, отравления окисью углерода, сильные эмоциональные и психические возбуждения.

Гипогликемию вызывают следующие причины:

- длительное голодание;
- нарушение всасывания углеводов (заболевания желудка и кишечника, демпинг-синдром);
- хронические заболевания печени вследствие нарушения синтеза гликогена и уменьшения печеночного депо углеводов;
- заболевания, связанные с нарушением секреции контринсулярных гормонов (гипопитуитаризм, хроническая недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз);

- передозировка или неоправданное назначение инсулина и пероральных противодиабетических препаратов. У больных с сахарным диабетом, получающих инсулин, наиболее тяжелые гипогликемические состояния, вплоть до гипогликемической комы, обычно развиваются при нарушении режима питания — пропуске приема пищи, а также рвоте после еды;
- легкие гипогликемические состояния могут наблюдаться при заболеваниях, протекающих с так называемой «функциональной» гиперинсулинемией: ожирении, сахарном диабете II типа легкой степени. Для последнего характерно чередование эпизодов умеренной гипергликемии и небольшой гипогликемии через 3—4 ч после приема пищи, когда развивается максимальный эффект инсулина, секретируемого в ответ на алиментарную нагрузку;
- иногда гипогликемические состояния наблюдаются у лиц с заболеваниями ЦНС: распространенными сосудистыми нарушениями, острым пиогенным менингитом, туберкулезным менингитом, криптококковым менингитом, энцефалитом при эпидемическом паротите, первичной или метастатической опухоли мягкой мозговой оболочки, небактериальном менингоэнцефалите, первичном амебном менингоэнцефалите.
- наиболее тяжелая гипогликемия (за исключением случаев передозировки инсулина) наблюдается 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.

Глюкоза в спинномозговой жидкости

Колебания содержания глюкозы в спинномозговой жидкости у здоровых людей зависят от пищевого режима, состояния покоя, сна или интенсивной деятельности. Повышение содержания глюкозы в спинномозговой жидкости может быть при всех состояниях с развитием гипергликемии, например, при сахарном диабете; снижение наблюдается при гипогликемии. Поэтому для правильной оценки содержания глюкозы в спинномозговой жидкости необходимо одновременное исследование глюкозы в крови. В норме содержание глюкозы в спинномозговой жидкости больше 50 % от содержания глюкозы в крови (табл. 4.17).

Т а б л и ц а 4.17. Концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости в норме

Возраст	Концентрация глюкозы	
	мг/дл	ммоль/л
Дети	60—80	3,33—4,44
Взрослые	40—70	2,22—3,89

В клинической практике исследование содержания глюкозы в спинномозговой жидкости проводится в целях дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов.

Снижение содержания глюкозы в спинномозговой жидкости отмечается при воспалительных процессах в мозговых оболочках, особенно при туберкулезном менингите, остром гнойном и карциноматозном менингитах. При острых бактериальных менингитах содержание глюкозы в спинно-мозговой жидкости падает в терминальных случаях до 0 [Дубинина Г.Н. и др., 1979]. Это объясняется гликолитической активностью микробов, опухолевых клеток и лейкоцитов. При менингитах вирусной природы такого снижения содержания глюкозы в спинномозговой жидкости не происходит.

Повышение содержания глюкозы в спинномозговой жидкости обнаруживают при некоторых видах острых энцефалитов, иногда при опухолях головного мозга, во время приступов эпилепсии, при столбняке.

Гликемический профиль

Для контроля за терапией больных сахарным диабетом в клинике широкое распространение получил гликемический профиль — результат 6- или 8-кратного определения глюкозы в крови в течение суток. Кровь берут из пальца перед завтраком, обедом, ужином и через 90 мин после приема пищи. Такое исследование необходимо у больных сахарным диабетом, получающих инсулин.

Определение уровня глюкозы в течение дня используется для оценки эффективности лечения и компенсации сахарного диабета.

Сахарный диабет I типа (инсулинзависимый) считается компенсированным, если уровень глюкозы натощак и в дневных колебаниях не превышает 10 ммоль/л. При этом типе диабета допускается потеря глюкозы с мочой до 20–30 г в сутки.

Сахарный диабет II типа (инсулиннезависимый) имеет более строгие критерии компенсации: содержание глюкозы в крови натощак не должно превышать 6,0 ммоль/л, а в дневных колебаниях — не выше 8,25 ммоль/л. В моче глюкоза должна отсутствовать (аглюкозурия).

Глюкозотолерантный тест

Изменения концентрации глюкозы в крови при проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ) у здоровых людей и больных сахарным диабетом отражены в табл. 4.18 [Тиц У., 1986].

Т а б л и ц а 4.18. Содержание глюкозы в крови при проведении ГТТ

Время исследования	Уровень глюкозы			
	мг/дл		ммоль/л	
	здоровые	больные	здоровые	больные
Натощак	70–105	>115	3,9–5,8	>6,4
После приема глюкозы через:				
60 мин	120–170	>200	6,7–9,4	>11,1
90 мин	100–140	>200	5,6–7,8	>11,1
120 мин	70–120	>140	3,9–6,7	>7,8

Глюкозотолерантный тест необходимо проводить больным, если содержание глюкозы в крови натощак составляет от 5,7 до 6,9 ммоль/л, а также лицам с выявленными факторами риска в отношении 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). Если обследуемый потреблял меньшее количество углеводов, то ему назначают диету с содержанием 130–150 г углеводов. Пробу проводят утром после 10–14 ч голодания. Берут исходную порцию крови натощак, больной принимает 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды, а ребенок — из расчета 1,75 г глюкозы на 1 кг веса, но не более 75 г. Кровь берут 5 раз: натощак, через 30, 60, 90, 120 мин.

Согласно рекомендаций ВОЗ, по сахарному диабету кровь при проведении ГТТ исследуют натощак и через 90 мин после приема глюкозы.

Диагноз сахарного диабета ставится, если натощак концентрация глюкозы в крови была 7,0 и более ммоль/л, а через 2 ч — 11,0 и более ммоль/л. Если натощак уровень глюкозы менее 7 ммоль/л, а через 2 ч в интервале 8–11 ммоль/л, то это трактуется как нарушение толерантности к глюкозе, что соответствует латентной форме сахарного диабета по ранее применявшейся классификации. Типы кривых содержания глюкозы в крови при проведении ГТТ приведены на рис. 4.2, а на схеме 4.1 представлен алгоритм диагностики сахарного диабета.

Для оценки результатов ГТТ вычисляют два показателя: гипергликемический и гипогликемический коэффициенты.

- ▲ Гипергликемический коэффициент — отношение содержания глюкозы через 30 или 60 мин (берется наибольшая величина) к ее уровню натощак; в норме не выше 1,7.
- ▲ Гипогликемический коэффициент — отношение содержания глюкозы через 2 ч к ее уровню натощак; в норме менее 1,3.

Если по изложенным выше критериям ВОЗ у больного не выявляется нарушений толерантности к глюкозе, но величина одного или обоих коэффициентов превышает нормальную, кривая нагрузки глюкозой трактуется как «сомнительная». Такому пациенту следует рекомендовать воздержаться от злоупотребления углеводами и повторить тест через 1 год. Причины нарушения толерантности к глюкозе изложены в табл. 4.19.

При лечении больных сахарным диабетом важное значение имеет оценка эффективности проводимого лечения. Экспертами ВОЗ разработаны критерии оценки (табл. 4.20.).

Т а б л и ц а 4.19. Причины нарушения толерантности к глюкозе

Повышенная толерантность	Пониженная толерантность
<p>(Тошачковая гипогликемия, уплощенный пик уровня глюкозы)</p> <p>Малая скорость абсорбции из кишечника:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гипокортицизм — гипопитуитаризм с вторичной гипофункцией надпочечников — заболевания кишечника, в том числе стеаторея, спру, туберкулезный энтерит, болезнь Уилла — гипотиреоз <p>Избыточная секреция инсулина:</p> <ul style="list-style-type: none"> — инсулинома — невринома 	<p>Повышенная скорость абсорбции из кишечника:</p> <ul style="list-style-type: none"> — избыточный прием глюкозы с пищей — гипертиреоз — состояния после гастрэктомии, гастроэнтеростомии и ваготомии — язва двенадцатиперстной кишки <p>Повышенный гликогенолиз и глюконеогенез:</p> <ul style="list-style-type: none"> — гипертиреоз — гиперфункция надпочечников, связанная с эмоциональным возбуждением или феохромоцитомой — токсемия, связанная с инфекцией — беременность <p>Невозможность образования гликогена из введенной глюкозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> — поражения печени — гликогенозы <p>Неспособность тканей утилизировать глюкозу:</p> <ul style="list-style-type: none"> — преддиабет, сахарный диабет, стероидный диабет — травмы головы и внутричерепные процессы, связанные с поражением или сдавлением гипоталамической области (при этих состояниях уровень глюкозы становится необычно высоким и медленно снижается до уровня натощак)

Примечание. Пробы с двойной нагрузкой глюкозой (проба Штауба—Трауготта), с внутривенным введением глюкозы, кортизон- и преднизолон-глюкозная проба позволяют уточнить состояние углеводного обмена у обследуемого и в ряде случаев выявить начальные его нарушения. Вместе с тем они не могут быть использованы для установления диагноза сахарного диабета, поскольку отсутствуют официально принятые критерии оценки этих тестов.

Т а б л и ц а 4.20. Критерии оценки эффективности лечения больных сахарным диабетом

Лабораторный показатель	Критерии оценки эффективности лечения		
	хорошо	удовлетворительно	плохо
Гликемия натощак, ммоль/л	4,4—6,7	6,8—7,7	Более 7,8
Гликемия после еды, ммоль/л	4,4—8,9	9,0—10,0	Более 10,1
Глюкоза мочи, %	Нет	Менее 5	Более 5
Гликозилированный гемоглобин, %	Менее 6,0	6,0—8,9	Более 8,9
Общий холестерин, ммоль/л	Менее 5,2	5,3—6,5	Более 6,5
ЛПВП, ммоль/л	Более 1,1	0,9—1,1	Менее 0,9
Триглицериды, ммоль/л	Менее 1,7	1,7—2,2	Более 2,2

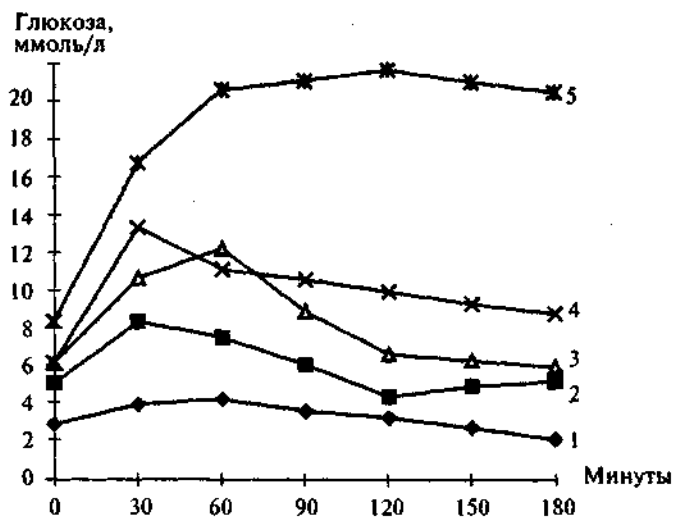
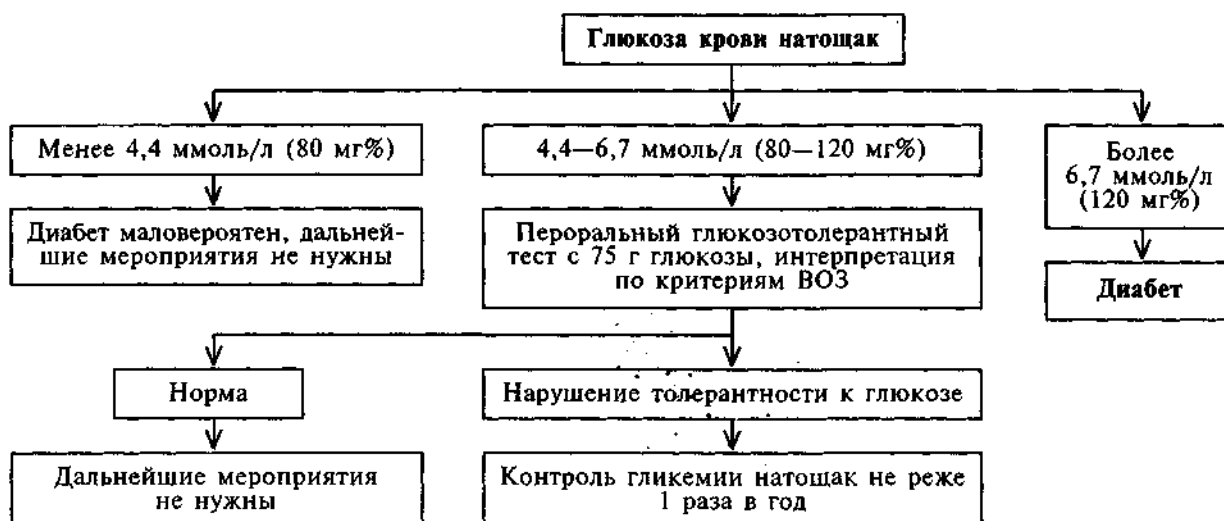


Рис. 4.2. Типы кривых содержания глюкозы в крови при ГТТ.

Изменение концентрации глюкозы при гиперинсулинизме (1); у здоровых лиц (2); при тиреотоксикозе (3); при легкой форме (4) и тяжелой форме (5) сахарного диабета.

Схема 4.1. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА (ВЕНОЗНАЯ КРОВЬ)



Это идеальные параметры, достижение которых у отдельных больных (например, старше 70 лет) трудно (невозможно) и необязательно. Для каждого больного должны быть определены индивидуальные цели лечения. Для больных с атеросклерозом коронарных и церебральных артерий критерии компенсации сахарного диабета менее строгие: гликемия натощак не менее 5,5 ммоль/л, колебания гликемии в течение дня 5,5—11,1 ммоль/л.

Общие принципы расчета дозы инсулина. Суточная доза инсулина:

- у пациентов с нормальной массой тела ($\pm 20\%$ от идеальной) — 0,50 ед/кг идеальной;
- у пациентов с избыточной массой тела — 0,3—0,5 ед/кг идеальной массы.

Режим введения инсулина:

- $\frac{2}{3}$ суточной дозы в первую половину дня, $\frac{1}{3}$ во вторую половину;
- $\frac{2}{3}$ суточной дозы за счет короткого инсулина, $\frac{1}{3}$ суточной дозы за счет пролонгированного инсулина;
- две инъекции пролонгированного инсулина в 8.00 и 22.00; введение простого инсулина перед приемом пищи и при необходимости в 6.00 и 22.00.

Расчет дозы инсулина на прием пищи (по хлебным единицам): 2 ед. инсулина на 1 ХЕ.

Дополнительное введение простого инсулина при гипергликемии:

- при гипергликемии 14—16 ммоль/л — 4 ед. подкожно;
- при гипергликемии 16,5—18 ммоль/л — 6 ед. подкожно;
- при гипергликемии более 18 ммоль/л — 6 ед. подкожно или внутримышечно, контроль гликемии через 1 ч, если нет снижения уровня глюкозы в крови — повторная инъекция 4—6 ед. подкожно.

Гликозилированный гемоглобин в крови

Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови в норме — 4—5,5 % от общего Hb.

HbA_{1c} является гликозилированной формой присутствующего в эритроцитах гемоглобина А. При повышенных концентрациях глюкозы в крови она вступает в неферментативное взаимодействие с белками плазмы с образованием шиффовых оснований, в том числе с гемоглобином. Степень гликозилирования гемоглобина зависит от концентрации глюкозы в крови и от длительности контакта глюкозы с гемоглобином. Поэтому количество гликозилированного гемоглобина пропорционально концентрации глюкозы и длительности инкубации (контакта с эритроцитами). Измерение концентрации HbA_{1c} позволяет ретроспективно оценивать уровень гипергликемии при сахарном диабете. По сути HbA_{1c} состоит из трех компонентов: HbA_{1a}, HbA_{1b} и HbA_{1c}. HbA_{1c} дает более тесную корреляцию со степенью выраженности гипергликемии у больных сахарным диабетом.

Уровень гликозилированного гемоглобина в эритроцитах является интегральным показателем состояния углеводного обмена за предшествующие 6—8 нед [Викторова Л.Н. и др., 1990]. Результаты исследования оцениваются следующим образом: 4—6 % свидетельствуют о хорошей компенсации сахарного диабета в последние 1—1,5 мес, 6—8,9 % — субкомпенсация, 9,0 % и выше — декомпенсация. Для оценки эффективности лечения целесообразно повторить исследование через 1,5—2 мес.

Ложные сниженные значения HbA_{1c} имеют место при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях с уменьшением жизни эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

Фруктозамин в сыворотке

Содержание фруктозамина в сыворотке в норме — 200—280 мкмоль/л.

Фруктозамин представляет собой продукт гликозилирования белков плазмы крови. Глюкоза вступает в неферментативное взаимодействие с белками, образуя шиффовы основания. Неферментное гликозилирование белков представляет собой двухступенчатый процесс конденсации глюкозы и других групп углеводов со свободными аминогруппами белков. В первой стадии в результате взаимодействия глюкозы с аминогруппами образуется альмидин, во второй стадии реакции лабильный альмидин превращается в стабильный кетоамин. Эта стадия реакции необратима.

Степень гликозилирования белков плазмы зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности периода полураспада белков. Количество фруктозамина в крови является хорошим показателем для ретроспективного контроля за содержанием глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и позволяет оценивать эффективность проводимого лечения без отягощающего больного ежедневного контроля за уровнем гликемии в крови.

В отличие от гликозилированного гемоглобина фруктозамин отражает средний уровень глюкозы в крови за 2—3 нед до измерения [Викторова Л.Н. и др., 1990]. Это обусловлено периодом полураспада гликозилированных белков: для альбумина он составляет 20 дней, тогда как для гемоглобина — определен длительностью полураспада эритроцитов (60 дней). Определение фруктозамина имеет преимущество перед определением гликозилированного гемоглобина, так как не требует проведения дополнительного исследования — определения концентрации гемоглобина 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 — наступает декомпенсация.

Молочная кислота (лактат) в крови

Лактат является конечным продуктом анаэробного гликолиза. В условиях покоя основной источник лактата в плазме — эритроциты. При физической нагрузке лактат выходит из мышц, превращается в пируват в печени или метаболизируется мозговой тканью и сердцем. Нормальные величины содержания лактата в крови отражены в табл. 4.21. Повышается лактат в крови при тканевой гипоксии из-за снижения перфузии ткани или уменьшения напряжения кислорода в крови. Накопление лактата может уменьшить рН крови и снизить концентрацию бикарбоната, приводя к метаболическому ацидозу.

Т а б л и ц а 4.21. Содержание лактата в крови в норме

Кровь	Содержание лактата в крови	
	мг/дл	ммоль/л
Венозная	4,5—19,5	0,5—2,2
Артериальная	4,5—14,4	0,5—1,6
Соотношение лактат/пируват (Л/П) = 10/1		

Увеличение концентрации лактата отражает степень ишемии тканей. Содержание лактата в крови при гипоксических состояниях возрастает соответственно тяжести гипоксии. Накопление лактата является одной из причин комы, например, гиперлактатацидемической диабетической комы.

Различают следующие типы повышения лактата (лактат-ацидоза) в крови.

Тип I — содержание лактата повышено, нет выраженного ацидоза, Л/П в норме. Состояния, при которых выявляется этот тип: физическая нагрузка, гипервентиляция, действие глюкагона, гликогенозы, тяжелая анемия, введение пирувата или инсулина.

Тип IIA связан с гипоксией. Характерен выраженный ацидоз, лактат повышен, Л/П увеличено. Состояния, при которых выявляется этот тип: любые состояния с неадекватной доставкой кислорода к тканям, острое кровотечение, тяжелая острая застойная сердечная недостаточность или другие случаи циркуляторного коллапса, заболевания сердца с цианозом или другие случаи острой гипоксии, экстракорпоральное кровообращение.

Тип IIB — идиопатический, лактат повышен, ацидоз от умеренного до выраженного, Л/П увеличено. Состояния, при которых выявляется этот тип: легкая степень уремии, инфекции (особенно пиелонефрит), цирроз печени, беременность (III триместр), тяжелые заболевания сосудов, лейкозы, анемии, хронический алкоголизм, подострый септический эндокардит, полиомиелит, сахарный диабет (около 50 % случаев).

Пировиноградная кислота (пируват) в сыворотке

Содержание пирувата в сыворотке крови в норме составляет 0,03—0,10 ммоль/л, или 0,3—0,9 мг/дл.

Пируват является одним из центральных метаболитов углеводного обмена. Он образуется в процессе распада глюкозы и гликогена в тканях, при окислении молочной кислоты, а также в результате превращений ряда аминокислот. Наиболее резкое повышение концентрации пирувата отмечается при мышечной работе и В₁-витаминной недостаточности. Кроме того, повышение содержания пирувата в крови отмечается при паренхиматозных заболеваниях печени, сахарном диабете, сердечной декомпенсации, токсикозах и других заболеваниях. В основном все факторы, вызывающие повышение содержания лактата, как правило, приводят и к увеличению концентрации пирувата в крови, поэтому лактат и пируват рекомендуется определять совместно.

D-3-Гидроксibuтират в сыворотке

D-3-Гидроксibuтират в сыворотке в норме не определяется.

D-3-гидроксibuтират — это бета-оксимасляная кислота, продукт обмена жирных кислот. Исследование D-3-гидроксibuтирата в сыворотке имеет большое значение при сахарном диабете. В основе патогенеза кетоацидоза и кетоацидотической комы у больных сахарным диабетом лежит нарастающий дефицит инсулина. Вызванное дефицитом инсулина энергетическое клеточное голодание приводит к повышению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в результате чего увеличивается секреция гормонов, обладающих жиромобилизующим действием — СТГ, АКГГ, катехоламинов. При диабетическом кетоацидозе липолиз усиливается настолько, что кровь и печень буквально заполнены липидами. Метаболизм жирных кислот в печени в процессе глюконеогенеза приводит к образованию кетоновых тел, состоящих из ацетона (2 %), ацетоацетата — ацетоуксусной кислоты (20 %) и D-3-гидроксibuтирата (78 %). Уровень кетоновых тел повышается (кетоз), если их синтез превышает их распад. В норме утилизацию кетоновых тел осуществляют почки и мышцы. Непосредственными причинами кетоацидоза у больных сахарным диабетом являются: усиление распада НЭЖК в печени, нарушение резистеза ацетоуксусной кислоты в высшие жирные кислоты, недостаточное окисление образовавшейся при распаде высших жирных кислот ацетоуксусной кислоты в цикле Кребса. Накапливающиеся в тканях и в крови кетокислоты, кроме прямого токсического действия, вызывают ацидоз.

D-3-гидроксibuтират является главным кетоновым телом в крови. При развитии кетоза уровень D-3-гидроксibuтирата возрастает сильнее, чем уровень ацетона и ацетоацетата, тем самым D-3-гидроксibuтират является более чувствительным маркером кетоза [Накамура Тэроу и др., 1995]. D-3-гидроксibuтират, самое стабильное из кетоновых тел, может сохраняться в сыворотке до 7 дней при 4 °С. Ацетон и ацетоацетат менее стабильны, поэтому возможны большие ошибки при определении их концентрации в случае, если проведение анализа откладывается.

Наибольшее значение определение D-3-гидроксibuтирата в сыворотке имеет у больных сахарным диабетом для выявления потенциально фатального кетоацидоза (особенно у больных с кетоацидотической диабетической комой). У больных сахарным диабетом с кетоацидотической диабетической комой падение уровня D-3-гидроксibuтирата происходит на 2 ч раньше, чем падение уровня глюкозы после введения инсулина. Поэтому мониторинг D-3-гидроксibuтирата у таких больных позволяет раньше обнаружить передозировку инсулина при внутривенной терапии, чем это можно сделать при определении уровня глюкозы в крови [Dawn B. et al., 1996]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует определять D-3-гидроксibuтират в крови у больных сахарным диабетом во время обострения заболевания, при стрессе, при беременности и если уровень глюкозы в крови стабильно превышает величину 13,4 ммоль/л.

У больных с тяжелыми травмами и заболеваниями, сепсисом, после обширных операций может быть выявлено увеличение содержания D-3-гидроксibuтирата в сыворотке. Патогенез этих изменений обусловлен тем, что у таких больных голодание ведет к потере мышечной массы. Мышцы являются одним из мест утилизации кетоновых тел. Недостаточное поступление пищи у таких больных ведет к активации глюконеогенеза, т.е. синтезу глюкозы из белков и жирных кислот. Этот процесс сопровождается накоплением в крови кетоновых тел. Потеря мышечной массы приводит к тому, что мышцы перестают утилизировать кетоновые тела, и они накапливаются в крови. Выявление у таких больных повышенного содержания кетоновых тел в крови является показанием к проведению большого правильного парентерального и зондового питания. Мониторинг D-3-гидроксibuтирата позволяет скорректировать парентеральное и зондовое питание.

Мониторинг D-3-гидроксibuтирата в крови может быть полезен при наблюдении за реакцией пациентов на «голодную» диету. У голодающих людей механизм повышения D-3-гидроксibuтирата в крови аналогичен вышеизложенному для тяжелобольных, однако у пациентов, находящихся на «голодной» диете, когда мышцы выключаются из процесса утилизации кетовых тел, эту функцию на 2–3-и сутки голодания берет на себя головной мозг, и уровень D-3-гидроксibuтирата в крови снижается. Поэтому если у пациента, находящегося на «голодной» диете, не происходит снижения уровня D-3-гидроксibuтирата в крови, это является показанием к отмене такой диеты.

Регулярный мониторинг D-3-гидроксibuтирата в крови полезен при коррекции кетогенной диеты у детей, больных эпилепсией, особенно с частыми приступами.

У больных с инсулиномой может быть выявлено повышенное содержание D-3-гидроксибутирата в крови, что позволяет заподозрить это заболевание. При инсулиноме вследствие снижения содержания глюкозы в крови активируются процессы глюконеогенеза. Идет усиленный синтез глюкозы в основном из жирных кислот, что приводит к накоплению кетоновых тел.

Определение кетоновых тел в крови является более точным, чем в моче, так как снижает риск получения ложноотрицательных результатов из-за низкой чувствительности и ложноположительных ответов из-за применяемых лекарств.

2,3-Дифосфоглицерат (2,3-ДФГ) в сыворотке

Содержание 2,3-ДФГ в сыворотке крови в норме составляет 1,6—2,6 ммоль/л.

Основная биохимическая роль 2,3-ДФГ — поддержание равновесия между восстановленным гемоглобином и оксигемоглобином в эритроцитах. Образует с восстановленным гемоглобином комплекс, резистентный к оксигенации, 2,3-ДФГ снижает сродство гемоглобина к кислороду, облегчая тем самым его переход в ткани. Снижение рН крови (в эритроцитах) уменьшает сродство гемоглобина к кислороду и наряду с этим уменьшает концентрацию в эритроцитах 2,3-ДФГ, что позднее приводит к частичному увеличению сродства гемоглобина к кислороду. Исследование показано больным с дыхательной недостаточностью. При дыхательной недостаточности выявляется резкий подъем уровня 2,3-ДФГ, который сохраняется на протяжении всего течения заболевания. Имеется коррелятивная зависимость между степенью тяжести дыхательной недостаточности, выраженностью дыхательной гипоксемии и уровнем 2,3-ДФГ [Родионов В.В. и др., 1975]. Увеличение содержания 2,3-ДФГ способствует улучшению перфузии кислорода в ткани. Неблагоприятный исход дыхательной недостаточности сопровождается снижением 2,3-ДФГ иногда до крайне низких значений — в 2—2,5 раза ниже нормы.

Повышение содержания 2,3-ДФГ возможно при хронических заболеваниях легких, сердечной недостаточности с цианозом, некоторых видах анемий.

ЛИПИДЫ, ЛИПОПРОТЕИНЫ И АПОЛИПОПРОТЕИНЫ

Липиды играют важную роль в клеточном метаболизме. Так, жирные кислоты (в свободной форме и в виде триглицеридов) являются источником энергии для метаболических процессов, а холестерин и фосфолипиды — важнейшими компонентами клеточных мембран. Кроме того, холестерин является также предшественником витамина D и стероидных гормонов.

Липиды переносятся между тканями и органами кровью с помощью особых частиц — липопротеинов, так как гидрофобный характер липидов не позволяет транспортировать их в свободном виде. Липопротеины участвуют в метаболическом процессе, в который вовлечены такие ферменты, как липопротеинлипаза, печеночная триглицеридлипаза и лецитин-холестерин-ацилтрансфераза. Каждая липопротеиновая частица содержит белковые компоненты — аполипопротеины, которые не только направляют метаболизм липопротеинов путем связывания со специфическими рецепторами, но и действуют в качестве кофакторов ферментов. Липопротеиновые рецепторы, которые присутствуют на плазматических мембранах, контролируют скорость поглощения клетками и деградацию липопротеиновых частиц.

В клинической практике исследования липидов и липопротеинов используют для диагностики липидных нарушений (дислипидемий), оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с этими нарушениями, и для определения стратегии лечения.

Общие липиды в сыворотке

Концентрация общих липидов в сыворотке в норме составляет 4,5—7,0 г/л.

Липиды — группа низкомолекулярных веществ, характеризующихся различной растворимостью в органических растворителях и нерастворимых в воде. Липиды в крови находятся в основном в форме хиломикрон и форме липопротеидов. В плазме крови присутствуют три основных класса липидов: холестерин и его эфиры, триглицериды (нейтральные жиры) и фосфолипиды.

Увеличение общих липидов в сыворотке крови носит название гиперлипидемии. Она наблюдается после приема пищи — это физиологическое явление (алиментарная гиперлипидемия). Физиологическая гиперлипидемия наступает через 1—4 ч после приема пищи. Повышение содержания липидов в крови после принятия пищи тем выше, чем ниже уровень липидов в крови натощак.

Исследование общих липидов дает ориентировочное представление о состоянии липидного обмена у обследуемого.

Повышением содержания липидов в крови могут сопровождаться следующие заболевания:

- острые и хронические гепатиты, механические желтухи. Однако при наиболее тяжелых поражениях паренхимы печени содержание липидов в крови снижается (механические желтухи также сопровождаются гиперлипидемией);
- сахарный диабет сопровождается выраженной гиперлипидемией, которая, как правило, развивается параллельно с ацидозом. Гиперлипидемия при диабете вызвана усиленной мобилизацией жира из жировых депо и доставкой липидов в печень. Таков характер гиперлипидемий и при панкреатитах;
- некоторые заболевания почек. При острых и хронических нефритах без отеков количество липидов в крови нормальное, с отеками — повышено. При липоидном нефрозе количество липидов повышается в 2—6 раз [Покровский А.А., 1969];
- так называемая спонтанная гиперлипидемия — редкое наследственное заболевание, наблюдается главным образом у мужчин. В основе заболевания лежит нарушение перехода липидов из крови в ткани из-за недостатка тканевых липаз. У лиц, страдающих этой патологией, имеется выраженная тенденция к развитию атеросклероза.

В настоящее время исследование общих липидов в клинической практике практически не применяется из-за низкой информативности этого показателя.

Триглицериды в сыворотке

Триглицериды (ТГ), или нейтральные жиры, — сложные эфиры трехатомного 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 являются главной формой накопления жирных кислот в организме и основным источником энергии у людей. Нормальные величины концентрации ТГ в сыворотке представлены в табл. 4.22.

В клинической практике содержание ТГ в крови определяется главным образом для выявления и типирования дислипидопроteinемий.

Содержание ТГ в крови повышается при следующих заболеваниях и состояниях: гиперлипидопроteinемии I, IIБ, III, IV и V типов, вирусном гепатите, алкоголизме, алкогольном циррозе, билиарном циррозе, внепеченочной обтурации желчных путей, остром и хроничес-

Т а б л и ц а 4.22. Содержание ТГ в сыворотке в норме [Тин У., 1986]

Возраст, годы	Содержание ТГ в сыворотке			
	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

У лиц старше 60 лет значения слегка снижаются

ком панкреатите, хронической почечной недостаточности, гипертонической болезни, острым инфаркте миокарда, беременности, хронической ИБС, тромбозе сосудов мозга, гипотиреозе, сахарном диабете, подагре, гликогеназах I, III и VI типов, респираторном дистресс-синдроме, большой талассемии, синдроме Дауна, синдроме Вернера, невротической анорексии, идиопатической гиперкальциемии, острой перемежающейся порфирии.

Повышенный уровень ТГ в крови является фактором риска развития ИБС. При этом повышение уровня ТГ в крови до 200—500 мг/дл, или 2,3—5,6 ммоль/л, расценивается как выраженная гипертриглицеридемия, а более 500 мг/дл, или более 5,6 ммоль/л, как тяжелая гипертриглицеридемия [Долгов В. и др., 1995].

Снижение содержания ТГ в крови может быть выявлено при следующих заболеваниях: абеталипопротеинемия, хронические обструктивные заболевания легких, инфаркт мозга, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, лактозурия, недостаточность питания, синдром мальабсорбции, поражения паренхимы печени (терминальная стадия).

Общий холестерин (ХС) в сыворотке

Холестерин (ХС) является вторичным одноатомным циклическим спиртом. ХС поступает в организм с пищей, но большая часть его образуется эндогенно (синтезируется в печени). Холестерин является компонентом клеточных мембран, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот. По крайней мере 10 % населения страдает гиперхолестеринемией [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1984]. Это само по себе асимптоматично, но может привести к серьезным патологическим изменениям сосудистой стенки в жизненно важных органах.

Уровни в крови ХС и ТГ являются наиболее важными показателями 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. Нормальные величины концентрации общего ХС в крови представлены в табл. 4.23. Концентрация ХС выше 6,5 ммоль/л считается фактором риска развития атеросклероза. Существует зависимость между ростом концентрации ХС в крови и ростом риска развития ИБС. При концентрации общего ХС в диапазоне 5,2—6,5 ммоль/л рекомендуется проводить исследование содержания в крови бета-ХС. У лиц, входящих в группу риска по ИБС, определение ХС в крови рекомендуется проводить раз в 3 мес [Долгов В. и др., 1995].

Т а б л и ц а 4.23. Содержание общего ХС в норме [Тиц У., 1986]

Возрастные группы	Содержание холестерина в сыворотке	
	мг/дл	ммоль/л
Новорожденные	53—135	1,37—3,50
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—5,20

Содержание ХС в крови повышается при следующих заболеваниях и состояниях: гиперлипопротеинемия типа IIА, IIБ и III, полигенная гиперхолестеринемия, семейная комбинированная гиперлипидемия, гиперлипопротеинемия типа I, IV и V, первичная экзогенная гипертриглицеридемия, заболевания печени, внутри- и внепеченочный холестаза, злокачественные опухоли поджелудочной железы и простаты, гломерулонефрит, гипотиреоз, нефротический синдром, ХПН, алкоголизм, изолированный дефицит соматотропного гормона, гипертоническая болезнь, ИБС, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, подагра, гликогеназы I, III и VI типов, большая талассемия, анальбуминемия, дисглобулинемия, синдром Вернера, невротическая анорексия, идиопатическая гиперкальциемия, острая перемежающаяся порфирия.

Снижение содержания ХС в крови отмечается при следующих заболеваниях и состояниях: дефицит альфа-липопротеинов (болезнь Танжера), гипопропротеинемия и абеталипопротеинемия, цирроз печени, злокачественные опухоли печени, гипертиреоз, синдром мальабсорбции, недостаточность питания, сидеробластная анемия, талассемия, хронические обструктивные заболевания легких, умственная отсталость, ревматоидный артрит, лимфангиэктазия кишечника, мегалобластная анемия.

Быстрое падение концентрации ХС при заболеваниях печени является плохим прогностическим признаком и часто наблюдается при подострой дистрофии печени.

При оценке результатов исследования общего ХС следует учитывать, что ряд лекарственных препаратов оказывают выраженное влияние на его уровень в крови.

Повышают уровень ХС в крови андрогены, хлорпропамид, кортикостероиды, кортикотропин, адреналин, сульфаниламиды, мепробамат, фенотиазины, тиазидные диуретики.

Препараты, снижающие уровень ХС в крови: неомидин, хлортетрациклин, колхицин, галоперидол, ингибиторы МАО.

Альфа-холестерин (ЛПВП-ХС) в сыворотке

ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС) определяется как оставшееся количество ХС в сыворотке после осаждения осадителями апо-В-содержащих липопротеидов (липопротеинов низкой и очень низкой плотности). Липопротеины в крови осуществляют транспорт липидов, включая ХС, от одной клеточной популяции к другой, где они сохраняются или метаболизируются. В отличие от других липопротеинов, ЛПВП осуществляют транспорт холестерина от клеток периферических органов в печень, где холестерин переводится в желчные кислоты и выводится из организма. Это характерно и для сердечной мышцы с ее сосудами и для других органов. Нормальные величины концентрации ЛПВП-ХС в сыворотке представлены в табл. 4.24.

Т а б л и ц а 4.24. Содержание ЛПВП-ХС в сыворотке в норме

Возраст, годы	Содержание ЛПВП-ХС в сыворотке			
	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 ниже 0,9 ммоль/л связывается с повышенным риском развития атеросклероза. Эпидемиологические исследования показали обратную зависимость между уровнями ЛПВП-ХС и распространенностью ИБС. Определение ЛПВП-ХС способствует выявлению риска развития ИБС. Снижение уровня ЛПВП-ХС на каждые 5 мг/дл или 0,13 ммоль/л ниже среднего ведет к увеличению риска развития ИБС на 25 % [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1984]. Зависимость степени риска развития ИБС от уровня содержания ЛПВП-ХС представлена в табл. 4.25.

Повышенный уровень ЛПВП-ХС расценивается как антиатерогенный фактор.

В настоящее время уровень ЛПВП-ХС в сыворотке крови ниже 0,91 ммоль/л рассматривается как показатель высокого риска ИБС, тогда как уровень выше 1,56 ммоль/л играет защитную роль. Для определения тактики лечения важно совместно оценивать уровень в сыворотке крови общего холестерина и ЛПВП-ХС. Если у пациента наблюдается низкий уровень ЛПВП-ХС (ниже 0,91 ммоль/л) при нормальной концентрации общего холестерина, наиболее эффективными в целях профилактики возникновения ИБС являются выполнение физических упражнений, прекращение курения и снижение веса. При увеличении концентрации общего холестерина и снижении ЛПВП-ХС (ниже 0,91 ммоль/л) программы медицинского

Т а б л и ц а 4.25. Зависимость степени риска развития ИБС от уровня содержания ЛПВП-ХС [Климов А.Н., 1984]

Степень риска	ЛПВП-ХС, % от общего холестерина	
	мужчины	женщины
Опасный	<7	<12
Высокий	7—15	12—18
Средний	15—25	18—27
Ниже среднего	25—37	27—40
Возможно предупреждение	>37	>40

вмешательства должны быть направлены на снижение уровня общего холестерина с помощью специальных диет или, если это необходимо, с помощью фармакотерапии.

Определив содержание в крови ЛПВП-ХС, можно рассчитать холестериновый коэффициент атерогенности (K_{xc}) по А.Н. Климову:

$$K_{xc} = \frac{\text{Общий ХС} - \text{ЛПВП-ХС}}{\text{ЛПВП-ХС}}$$

K_{xc} практически отражает отношение атерогенных липопротеинов (ЛП) к содержанию антиатерогенных ЛП в плазме крови. Этот коэффициент у новорожденных не более 1, достигает 2,5 у здоровых мужчин 20—30 лет и 2,2 — у здоровых женщин того же возраста. У мужчин 40—60 лет без клинических проявлений атеросклероза K_{xc} от 3 до 3,5. У лиц с ИБС он больше 4, нередко достигая 5—6. Примечательно, что K_{xc} относительно невысок у долгожителей: у лиц старше 90 лет не превышает 3.

K_{xc} 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 может наблюдаться при ряде заболеваний или состояний (табл. 4.26).

Т а б л и ц а 4.26. Заболевания и состояния, при которых может изменяться уровень ЛПВП-ХС

Изменение уровня ЛПВП-ХС	
повышенные величины	пониженные величины
Первичный билиарный цирроз печени	Сахарный диабет
Хронический гепатит	Заболевания почек и печени
Алкоголизм	Гиперлиппротеидемия IV типа
Другие хронические интоксикации	Острые бактериальные и вирусные инфекции

Бета-холестерин (ЛПНП-ХС) в сыворотке

Допустимые пределы для взрослых бета-холестерина в сыворотке 65—175 мг/дл, или 1,68—4,53 ммоль/л.

Бета-холестерин или холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) является основной транспортной формой ХС. Нормальные величины концентрации ЛПНП-ХС в сыворотке отражены в табл. 4.27.

Исследование ЛПНП-ХС осуществляют с целью фенотипирования гиперлиппротеинемий или дислиппротеидемий (современный термин, который заменяет старый — гиперлиппротеидемии).

ЛПНП-ХС более тесно коррелирует с риском развития атеросклероза и ИБС, чем уровень общего ХС. ЛПНП-ХС можно определять расчетным методом по формуле Фридвальда:

$$\text{ЛПНП-ХС} = \text{Общий ХС} - \text{ЛПВП-ХС} - \text{TГ}/2,2 \text{ (ммоль/л)}$$

Т а б л и ц а 4.27. Содержание ЛПНП-ХС в сыворотке в норме

Возраст, (годы)	Концентрация ЛПНП-ХС			
	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—4,40
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—5,70
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

Атерогенность ХС в первую очередь определяется его принадлежностью к тому или иному классу ЛП. В этой связи особо следует выделить липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые наиболее атерогенны в силу следующих причин.

ЛПНП транспортируют $\frac{2}{3}$ всего ХС плазмы и являются частицами, наиболее богатыми ХС, содержание которого в них может достигать до 45—50 %. Определяя бета-ХС, мы фактически определяем содержание холестерина в ЛПНП. Размеры частиц (их диаметр 21—25 нм) позволяют 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, с одной стороны, наличием в составе ЛПНП апо-В, а с другой — существованием на поверхности клеток стенки сосуда рецепторов к этому апопротеину. 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 II типе гиперлипидемии (ГЛП), характеризующемся высоким уровнем бета-ХС, часто наблюдается относительно ранний и резко выраженный атеросклероз и ИБС. Определение ЛПНП-ХС является весьма информативным, и отклонение этого показателя от нормы может с большой степенью вероятности свидетельствовать о степени опасности развития атеросклероза и ИБС.

В рамках Национальной Образовательной Программы по холестерину (НОПХ) в США (1993) было принято решение о необходимости применения терапии при высоком уровне ЛПНП-ХС. Рекомендации НОПХ по лечению и критерии конечной цели терапии приведены в табл. 4.28.

Т а б л и ц а 4.28. Рекомендации НОПХ при лечении взрослых людей и классификации риска для детей и подростков [Рифан Н., Варник Г., 1997]

Группа пациентов	Концентрация ЛПНП-ХС, при которой необходима терапия	Конечная цель терапии
Необходимость терапии для взрослых		
При наличии менее 2 факторов риска ИБС	Более 4,14 ммоль/л	ЛПНП-ХС менее 4,14 ммоль/л
При наличии более 2 факторов риска ИБС	» 3,36 ммоль/л	ЛПНП-ХС » 3,36 ммоль/л
Необходимость фармакотерапии для взрослых после применения диетотерапии		
При наличии менее 2 факторов риска ИБС	Более 4,92 ммоль/л	ЛПНП-ХС менее 4,14 ммоль/л
При наличии более 2 факторов риска ИБС	» 4,14 ммоль/л	ЛПНП-ХС » 3,36 ммоль/л
При наличии ИБС	» 3,36 ммоль/л	ЛПНП-ХС » 2,59 ммоль/л
Классификация риска для детей и подростков		
Желательный уровень		ЛПНП-ХС менее 2,85 ммоль/л
Погранично высокое значение		ЛПНП-ХС 2,85-3,34 ммоль/л
Высокие значения		ЛПНП-ХС более 3,36 ммоль/л

В табл. 4.29 приведены значения основных липидных показателей для взрослых людей и их взаимосвязь с риском возникновения заболеваний.

Т а б л и ц а 4.29. Отклонения в содержании липидов у взрослых [Рифан Н., Варник Г., 1997]

Показатель	Нормальные значения	Пограничные значения высокого риска ИБС	Высокий риск ИБС	Высокий риск панкреатита
Холестерин, 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
Холестерин/ЛПВП-ХС	<5,0	5,0—6,0	>6,0	—

Пребета-холестерин (ЛПОНП-ХС) в сыворотке

Содержание ЛПОНП-ХС в сыворотке в норме составляет 0,26—1,04 ммоль/л.

ЛПОНП образуются в печени и являются главной транспортной формой эндогенных триглицеридов. Увеличение содержания ЛПОНП-ХС всегда коррелирует с увеличением уровня триглицеридов.

Пребета-холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП-ХС) определяется непосредственно или расчетным методом:

$$\text{ЛПОНП-ХС} = \text{Общий ХС} - \text{ЛПВП-ХС} - \text{ЛПНП-ХС}$$

(или ТГ/5 в мг/дл, ТГ/2,18 в ммоль/л),

где ТГ — концентрация триглицеридов в крови. Формулу можно использовать до величины концентрации триглицеридов не более 400 мг/дл (10,36 ммоль/л).

Отдельное определение ЛПОНП-ХС самостоятельного диагностического значения не имеет и рассматривается в комплексе с альфа- и бета-липопротеиновым холестерином.

Определение уровня ЛПОНП-ХС в клинической практике используется главным образом для фенотипирования дислипидотемий.

Электрофоретический анализ липопротеинов

Липопротеины (ЛП) плазмы крови являются транспортной формой 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 желчные кислоты и выведение с желчью. С участием ЛП транспортируются также жирорастворимые витамины и гормоны.

Существует несколько методов определения ЛП в крови. Один из них — определение содержания ХС в различных классах ЛП — мы уже рассмотрели. Другой метод исследования содержания ЛП — электрофоретический. При использовании этого метода отдельные фракции липопротеинов классифицируют, сравнивая электрофоретическую подвижность этих фракций с подвижностью обычных сывороточных белков. На основании электрофоретической подвижности ЛП были разделены на следующие фракции.

1. *Альфа-ЛП.* При электрофорезе альфа-ЛП движутся вместе с альфа-глобулинами и соответствуют ЛП высокой плотности (ЛПВП). ЛПВП содержат до 50 % белка, около 30 % фосфолипидов, примерно 20 % ХС и очень немного ТГ. Образуются в печени и стенке тонкого кишечника.

2. *Бета-ЛП.* При электрофорезе на бумаге бета-ЛП движутся вместе с бета-глобулинами и соответствуют ЛП низкой плотности (ЛПНП). ЛПНП содержат около 25 % белка, около 50 % ХС, около 20 % фосфолипидов и 8—10 % ТГ. Предполагается, что ЛПНП образуются частично или полностью при распаде ЛПОНП.

3. *Пре-бета-ЛП*. При электрофорезе пре-бета-ЛП оказываются между альфа-ЛП и бета-ЛП, они соответствуют ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП).

Электрофорез ЛП позволяет провести качественный анализ липопротеинов. Существует только два метаболических процесса на уровне липопротеинового метаболизма, которые определяют патогенез атеросклероза: скорость инфильтрации богатых холестерином ЛП во внутренний слой стенки кровеносных сосудов и скорость удаления холестерина из сосудов с последующим выведением из организма. В этой сбалансированной системе повышенные концентрации хиломикрон и ЛПОН, ЛПНП, липопротеина (а) определяют риск избыточного отложения холестерина внутри стенки сосуда. В то же время увеличенные концентрации ЛПВП способствуют повышению скорости удаления холестерина из атеросклеротических бляшек. Метод электрофореза ЛП может дать дополнительную информацию о соотношении этих метаболических процессов.

Типирование дислипидемий

Исследование липопротеинов с целью их разделения на фракции в клинической практике используется для типирования дислипидемий (ДЛП). ДЛП — это отклонение от нормы в липопротеиновом спектре крови, встречающееся у человека и проявляющееся в изменении содержания (увеличение, снижение, отсутствие или нарушение соотношения) одного или более классов липопротеинов. В 1967 г. предложена классификация типов гиперлипидемий (ГЛП), которая была одобрена экспертами ВОЗ и получила широкое распространение. К концу 70-х годов взамен обозначения ГЛП введен термин «дислипидемии». Это объясняется тем, что среди больных атеросклерозом и ИБС все больше находили лиц без повышения уровня липидов, т.е. фактически у них отсутствовали ГЛП, но были нарушены соотношения между содержанием атерогенных и антиатерогенных ЛП.

А.Н. Климов и Н.Г. Никульчева (1984) предложили классификацию основных типов ГЛП.

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 встречается редко, проявляется в детском возрасте (гепатоспленомегалия, абдоминальная колика, панкреатит). Могут возникать ксантомы, липоидная дуга роговицы. Не встречается атеросклероз. 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-бета-липидемия. Делится на два варианта.

Вариант А. Для него 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 инфарктом миокарда в сравнительно молодом возрасте, характерна ранняя смертность в детском возрасте. Сущность генетического дефекта, лежащего в основе варианта А, сводится к дефициту рецепторов ЛПНП (в первую очередь к дефициту печеночных рецепторов), что резко затрудняет элиминацию ЛПНП из плазмы крови и способствует значительному подъему концентрации ХС и ЛПНП в крови.

Вариант Б. В крови повышено содержание ЛПНП и ЛПОНП, ХС (иногда значительно) и ТГ (в большинстве случаев умеренно). Этот вариант проявляется ИБС и инфарктом миокарда в сравнительно молодом возрасте, а также бугорчатыми ксантомами в детском возрасте или у взрослых.

Тип III — гипер-бета- и гипер-пребеталипопротеинемия (дисбеталипопротеинемия). Характерно повышение в крови ЛПОНП, имеющих высокое содержание ХС и высокую электрофоретическую подвижность, т.е. наличие патологических ЛПОНП; уровень ХС и ТГ повышен, отношение ХС к ТГ приближается к 1. В составе ЛПОНП содержится много апо-В. Клинически этот тип проявляется 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 чрезвычайно лабильность уровня липидов у таких больных и легкость коррекции нарушений обмена ЛП у них под влиянием диеты и медикаментозных средств.

Тип IV — гипер-пребеталипопротеинемия. При IV типе в крови выявляется повышение уровня ЛПОНП, нормальное или уменьшенное содержание ЛПНП, отсутствие хиломикрон, 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 встречаются реже, чем при II типе. Возможно 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 — гиперпребеталипопротеинемия и гиперхиломикронемия. При этом типе в крови обнаруживают повышение уровня ЛПОНП, наличие хиломикронов, увеличение ХС и ТГ. Клинически 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 ее активность.

Повышенное содержание в крови одного или нескольких классов ЛП — так называемая ГЛП — может быть вызвано различными причинами. ГЛП возникает и как самостоятельное заболевание, которое рассматривается в качестве первичной ГЛП, и может сопутствовать заболеванию внутренних органов, и тогда она должна расцениваться как вторичная ГЛП. К первой относятся все семейные (генетические) формы ГЛП, ко второй — ГЛП, наблюдаемые при ряде заболеваний и состояний (табл. 4.30).

ГЛП, выявленные при перечисленных заболеваниях и состояниях, могут быть обусловлены основной патологией, не всегда указывая на наличие атеросклероза. Однако в этом перечне мы видим 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.

Первичные ГЛП требуют специфического лечения, тогда как при вторичных ГЛП лечение основного заболевания нередко приводит к нормализации уровня липидов.

Т а б л и ц а 4.30. 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
Острая перемежающаяся порфирия	IIA, IIB
Панкреатит	IV, V
Стероидная терапия	IV, V

Следует помнить, что однократное определение содержания ЛП в крови (особенно во время амбулаторного обследования) может привести к неполному или ошибочному выявлению типа ГЛП, поэтому необходимы 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).

Апо-А-1-протеин в сыворотке

Содержание апо-А-1-протеина в сыворотке в норме составляет: мужчины — 115—190 мг/дл (1,15—1,90 г/л); женщины — 115—220 мг/л (1,15—2,20 г/л).

Каждый первичный ЛП характеризуется наличием в его составе индивидуального, только ему присущего белка (апопротеина). Апопротеины обозначаются латинскими буквами, причем некоторые из них представляют семейство апопротеинов и обозначаются дополнительно еще и цифрами (например, апо-А-1, апо-А-2 и т.д.). Аполипопротеин А-1 (апо-А-1)

называют «активным альтернативом». 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-А-1 назван «альтернативом» потому, что после поступления в циркуляцию в составе хиломикронов он быстро переключается на ЛПВП и встраивается в состав этих частиц. При нарушении отсоединения апо-А-1 от хиломикронов снижается содержание ЛПВП и повышается уровень ТГ, что способствует развитию атеросклероза и ИБС. В связи с тем, что апо-А-1 является основным апопротеином альфа-липопротеидов, определение его концентрации уточняет степень риска развития ИБС у пациента. Альфа-липопротеины способствуют выведению холестерина из сосудистой стенки, препятствуя тем самым развитию атеросклероза.

Определение только апо-А-1 дает мало информации для оценки нарушения обмена ЛП, поэтому целесообразно одновременно с апо-А-1 определять апо-В-1 и рассчитывать отношение апо-В-1 к апо-А-1. В норме это отношение меньше 1.

Апо-В-протеин в сыворотке

Содержание апо-В-протеина в сыворотке в норме составляет: мужчины — 60—138 мг/дл (0,60—1,38 г/л); женщины — 52—129 мг/дл (0,52—1,29 г/л).

Аполипопротеин В (апо-В) — главный транспортер 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 инфарктом миокарда. В основе повышенного уровня апо-В в крови во многих случаях лежит модификация апо-белка, что нарушает взаимодействие ЛПНП с рецепторами [Липовецкий Б.М., Константинов В.О., 1993].

В настоящее время определение уровня апо-В рассматривается как один из наиболее надежных маркеров уже имеющегося или развивающегося атеросклероза. С учетом того, что аполипопротеин В является основным апопротеином бета-липопротеинов, определение его концентрации уточняет степень риска развития ИБС у пациента. Бета-липопротеины способствуют проникновению холестерина в сосудистую стенку. Если отношение концентрации апопротеина-В к концентрации апопротеина-А-1 больше 1, то риск развития ИБС очень высок. У половины больных коронарным атеросклерозом с отсутствием ГЛП обнаружено увеличение отношения апо-В к апо-А-1; в этих случаях обычно оно выше 1 и служит одним из надежных показателей атерогенного сдвига.

Липопротеин(а) в сыворотке

Содержание липопротеина(а) в сыворотке в норме составляет 0—30 мг/дл.

Липопротеин (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 пребета-липопротеинов. 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). Повышенный уровень ЛП(а) в сыворотке крови представляет фактор риска развития ИБС. По данным литературы, усредненное 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 уровнем ЛП(а) в сыворотке крови и развитием ИБС. Эпидемиологические исследования показали, что люди с нормальным сывороточным уровнем холестерина, но содержанием ЛП(а) выше 30 мг/дл имеют по крайней мере двойной риск развития ИБС. Этот риск повышается 8-кратно, если одновременно повышены уровни ЛПНП и ЛП(а). Инфаркт миокарда развивается в 4 раза чаще у лиц молодого возраста, содержание апо(а) у которых превышает 48 мг/дл [Parra H. et al., 1987]. У всех пациентов с атеросклеротическим поражением вертебральных артерий уровень апо(а) в крови превышает 20 мг/дл [Титов В.Н., 1997]. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом содержание апо(а) также повышено.

Уровень ЛП(а) в крови возрастает после хирургических операций, у больных с онкологическими заболеваниями, при диабете, острой фазе ревматизма. При перечисленных заболеваниях ЛП(а) ведет себя как белок острой фазы.

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.

Общие фосфолипиды в сыворотке

Фосфолипиды (ФЛ) — группа липидов, содержащих остаток фосфорной кислоты. В норме около 1/3 общих липидов плазмы приходится на долю ФЛ. ФЛ плазмы включены в ЛП. Более 90 % плазменных ФЛ — печеночного происхождения; они реализуются в циркулирующую кровь в составе ЛП. ФЛ входят в состав хиломикронов, формирующихся в энтероцитах из липидов, реабсорбированных в тонкой кишке [Комаров Ф.И. и др., 1981]. Молекулы ФЛ имеют гидрофильные и гидрофобные участки, тем самым оказывают стабилизирующий эффект по поддержанию ХС в растворенном состоянии. При уменьшении молекулярного соотношения ФЛ:ХС менее 3:2 рекомендуются липотропные диеты, богатые ФЛ. Нормальные величины концентрации общих фосфолипидов в сыворотке крови представлены в табл. 4.31.

Т а б л и ц а 4.31. Содержание общих фосфолипидов в сыворотке в норме

Возрастные группы	Концентрация общих фосфолипидов	
	мг/дл	г/л
Дети до 1 года	100—275	1,0—2,75
Дети от 1 года до 12 лет	180—295	1,8—2,95
Взрослые до 65 лет	125—275	1,25—2,75
Старше 65 лет	196—366	1,96—3,66

Часть жирных кислот триглицеридов участвует в образовании ФЛ и в составе их молекул выводится из печени. Поэтому недостаточное образование ФЛ влечет за собой нарушение обмена липидов и, следовательно, жировую инфильтрацию печени.

В клинической практике содержание ФЛ исследуют для комплексной оценки состояния липидного обмена у больного.

Гиперфосфолипидемия наблюдается в основном при тех же заболеваниях, что гипертриглицеридемия: вирусный гепатит (легкое течение), гиперлиппротеинемия типа IIA и IIB, алкоголизм, алкогольный и билиарный цирроз, инфаркт миокарда, хронический панкреатит, нефротический синдром, сахарный диабет.

Снижение ФЛ отмечается при следующих заболеваниях: вирусный гепатит (тяжелое течение), рассеянный склероз, гипертиреоз, танжерская болезнь, абеталипопротеинемия, пернициозная анемия, наследственный сфероцитоз, серповидноклеточная анемия, жировая дегенерация печени, острые лихорадочные состояния.

Определение фосфолипидов крови в настоящее время не имеет сколько-нибудь актуального клинического значения.

Неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты (НЭЖК) в сыворотке

НЭЖК в плазме крови составляют лишь небольшую часть (5—10 %) по отношению к эфиросвязанным жирным кислотам, т.е. к высшим жирным кислотам, входящим в состав ТГ, ФЛ, стероидов. Основная часть НЭЖК поступает в кровь из жировых депо (жировой ткани), где они образуются в результате гидролиза (липолиза) ТГ. ТГ жировых депо выполняют в обмене липидов такую же роль, как гликоген печени в обмене углеводов, а НЭЖК по своей роли напоминает глюкозу, которая образуется в процессе расщепления гликогена. Поступая в кровь, НЭЖК адсорбируются на альбуминах и, отщепляясь от них на уровне эндотелия, переходят в органы и ткани, прежде всего в печень. Здесь НЭЖК принимают участие в синтезе ТГ, ФЛ, эфиров ХС и подвергаются бета-окислению. НЭЖК являются транспорт-

ной формой жирных кислот, поэтому количественная оценка содержания НЭЖК в крови характеризует активность процесса мобилизации жира из жирового депо в организме. Нормальные величины концентрации НЭЖК в сыворотке представлены в табл. 4.32.

Т а б л и ц а 4.32. Содержание НЭЖК в сыворотке в норме

Возрастные группы	Содержание НЭЖК	
	мг/дл	ммоль/л
Взрослые	8—25	0,30—0,90
Дети и взрослые, страдающие ожирением	<31	<1,10

Повышение концентрации НЭЖК имеет место при следующих заболеваниях и состояниях: интенсивной физической нагрузке, длительном голодании, феохромоцитоме, гипертиреозе, болезни Гирке, алкоголизме, стрессе, неконтролируемом сахарном диабете, синдроме Рейно, остром инфаркте миокарда, печеночной энцефалопатии.

Понижение содержания НЭЖК в крови отмечается при гипотиреозах, муковисцидозе, при лечении глюкокортикоидами, после инъекции инсулина, приема ацетилсалициловой кислоты, клофибрата, пропранолола, никотиновой кислоты.

ПОКАЗАТЕЛИ ПИГМЕНТНОГО ОБМЕНА

Образование желчных пигментов

Желчными пигментами называют продукты распада гемоглобина и других хромопротеидов — миоглобина, цитохромов и гемсодержащих ферментов. К желчным пигментам относятся билирубин и уробилиновые тела — уробилиноиды.

При физиологических условиях в организме взрослого человека за один час разрушается $1-2 \cdot 10^8$ /л эритроцитов [Марри Р.И. и др., 1993]. Высвободившийся при этом гемоглобин 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, это в основном происходит в ретикулоэндотелиальных клетках печени, селезенки и костного мозга. Метаболизм гема осуществляется в микросомальной фракции ретикулоэндотелиальных клеток сложной ферментной системой — гемоксигеназой. К моменту поступления гема из гемовых белков в гемоксигеназную систему гем превращается в гемин (железо окисляется в ферри-форму). Гемин в результате ряда последовательных окислительно-восстановительных реакций метаболизируется в биливердин, который, восстанавливаясь под действием биливердинредуктазы, превращается в билирубин.

Дальнейший метаболизм билирубина в основном происходит в печени. Однако 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 емкость и даже при патологических состояниях не лимитирует скорость метаболизма билирубина. В дальнейшем метаболизм билирубина складывается из трех процессов:

- ▲ поглощение билирубина паренхимальными клетками печени;
- ▲ конъюгация билирубина в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов;
- ▲ секреция билирубина из эндоплазматического ретикулума в желчь.

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 билирубинмоноглюкуронида (в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов), а затем диглюкуронида билирубина (в канальцах мембраны гепатоцитов) с участием фермента UDP-глюкуронилтрансферазы.

Билирубин секретируется в желчь преимущественно в виде билирубиндиглюкуронида. Секреция конъюгированного билирубина в желчь идет против весьма высокого градиента концентрации при участии механизмов активного транспорта.

В составе желчи 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 (бета-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 *v. portae* 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 толстого кишечника (в основном в прямой кишке) окисляется до стеркобилина и выделяется с калом. Лишь небольшая часть стеркобилиногена (уробилина) всасывается в нижних участках толстых кишок 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 около 15 % билирубина, содержащегося в желчи, имеет вид сульфата и около 10 % входит в состав других веществ.

Общий билирубин в сыворотке

Содержание общего билирубина в сыворотке в норме менее 0,2—1,0 мг/дл, или менее 3,4—17,1 мкмоль/л.

В качестве унифицированного метода определения билирубина в сыворотке крови используется метод Индрашика, который позволяет определять как содержание общего билирубина, так и его фракций. Принцип этого метода состоит в следующем: при взаимодействии сульфониловой кислоты с азотистокислым натрием образуется диазофенилсульфоновая кислота (diazoreактив), которая с прямым («конъюгированным», «связанным») билирубином дает розово-фиолетовое окрашивание. По интенсивности окраски судят о концентрации прямого билирубина. После добавления к сыворотке крови кофеинового реактива непрямой («свободный», «неконъюгированный») билирубин переходит в диссоциированное, растворимое состояние и с diazoreактивом также дает розово-фиолетовое окрашивание. По интенсивности этой окраски определяют общее содержание (прямого и непрямого) билирубина. По разнице между общим содержанием билирубина и концентрацией прямого билирубина вычисляют содержание непрямого билирубина.

Возрастание уровня билирубина в сыворотке крови до уровня выше 17,1 мкмоль/л называется *гипербилирубинемией*. Это состояние может быть следствием образования билирубина в большем количестве, чем то, которое нормальная печень может экскретировать; повреждений печени, нарушающих экскрецию билирубина в нормальных количествах, а также вследствие закупорки желчевыводящих протоков печени, что препятствует выведению билирубина. Во всех этих случаях билирубин накапливается в крови и по достижении определенных концентраций диффундирует в ткани, окрашивая их в желтый цвет. Это состояние называется *желтухой*.

В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в сыворотке крови — неконъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой), гипербилирубинемия классифицируется как постгепатитная (неконъюгированная) и регургитационная (конъюгированная) соответственно. В клинической практике наиболее широкое распространение получило деление желтух на гемолитические, паренхиматозные и обтурационные. Гемолитические и паренхиматозные желтухи — это неконъюгированная, а обтурационные — конъюгированная гипербилирубинемия. В некоторых случаях желтуха может быть смешанной по патогенезу. Так, при длительном нарушении оттока желчи (механическая желтуха) в результате вторичного поражения паренхимы печени может нарушаться экскреция прямого билирубина в желчные капилляры, и он непосредственно попадает в кровь; кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды, вследствие него количество непрямого билирубина также увеличивается.

Увеличение содержания билирубина в крови может обуславливаться следующими причинами.

1. Увеличение интенсивности гемолиза эритроцитов.
2. Поражение паренхимы печени с нарушением ее билирубинвыделительной функции.
3. Нарушение оттока желчи из желчных путей в кишечник.
4. Выпадение ферментного звена, обеспечивающего биосинтез глюкуронидов билирубина.
5. Нарушение печеночной секреции конъюгированного (прямого) билирубина в желчь.

Увеличение интенсивности гемолиза наблюдается при гемолитических анемиях. Гемолиз также может быть усилен при V_{12} -дефицитных анемиях, малярии, массивных кровоизлияниях в ткани, легочных инфарктах, при синдроме размождения (неконъюгированная гипербилирубинемия). В результате усиленного гемолиза происходит интенсивное образование в ретикулоэндотелиальных клетках свободного билирубина из гемоглобина. В то же время печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества билирубин-глюкуронидов, 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 к конъюгированию билирубина. Помимо увеличения уровня общего билирубина, при гемолитической желтухе повышается выделение уробилиногена с мочой и калом, так как он образуется в кишечнике в большом количестве.

Наиболее частой формой неконъюгированной гипербилирубинемии является «физиологическая желтуха» у новорожденных. Причинами ее являются ускоренный гемолиз эритроцитов и незрелое состояние печеночной системы поглощения, конъюгации (сниженная активность UDP-глюкуронилтрансферазы) 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 токсической энцефалопатии. Для лечения такой желтухи эффективно стимулирование системы конъюгации билирубина фенобарбиталом.

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 печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды, 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 тонкого кишечника мезобилиноген (уробилиноген). Повышение содержания уробилиногена в моче может наблюдаться еще в дожелтушный период. В разгар вирусного гепатита возможно снижение и даже исчезновение уробилиногена в моче. Это объясняется тем, что увеличивающийся застой желчи в печеночных клетках ведет к уменьшению выделения билирубина и, следовательно, к уменьшению образования уробилиногена в желчевыводящих путях. В дальнейшем, когда функция печеночных клеток начинает восстанавливаться, желчь выделяется в большом количестве, при этом снова появляется уробилиноген в больших количествах, что в данной ситуации расценивается как благоприятный прогностический признак. Стеркобилиноген попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками с мочой в виде уробилина.

Основными причинами паренхиматозных желтух являются острые и хронические гепатиты, циррозы печени, токсичные вещества (хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетиминофен), массивное распространение в печени раковой опухоли, альвеолярный эхинококк и множественные абсцессы печени.

При вирусных гепатитах степень билирубинемии в какой-то мере коррелирует с тяжестью заболевания. Так, при гепатите В при легкой форме течения заболевания содержание билирубина не выше 90 мкмоль/л (5 мг%), при среднетяжелой — в пределах 90–170 мкмоль/л (5–10 мг%), при тяжелой — свыше 170 мкмоль/л (выше 10 мг%). При развитии печеночной комы билирубин может повышаться до 300 мкмоль/л и более [Хазанов А.И., 1988]. Однако 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 печеночной недостаточности [Шувалова Е.П., Рахманова А.Г., 1986].

К неконъюгированным типам гипербилирубинемии (паренхиматозная желтуха) относятся целый ряд редко встречающихся синдромов.

Синдром Криглера—Найяра типа I (врожденная негемолитическая желтуха) — метаболическое нарушение конъюгации билирубина. В основе синдрома лежит наследственный дефицит фермента — билирубин-UDP-глюкурозилтрансферазы. При исследовании сыворотки крови выявляется высокий уровень общего билирубина (выше 42,75 мкмоль/л) за счет непрямого (свободного). Болезнь обычно заканчивается летально в первые 15 мес, лишь в очень редких случаях она может проявляться в юношеском возрасте.

Синдром Криглера—Найяра типа II — редкое наследственное заболевание, обусловленное менее серьезным 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.

Болезнь Жильбера — заболевание, включающее гетерогенную группу нарушений, многие из которых являются следствием компенсированного гемолиза, имеются также нарушения, обусловленные снижением поглощения билирубина гепатоцитами. У таких больных снижена и активность билирубин-UDP-глюкурозилтрансферазы. Болезнь Жильбера проявляется периодическим повышением в крови общего билирубина, редко превышающим 50 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 печеночной патологии. В клинической практике в последние годы легкая гипербилирубинемия, обусловленная синдромом Жильбера, выявляется довольно часто — почти у 5 % обследованных лиц.

Клиническим проявлением нарушения связывания билирубина с глюкуроновой кислотой может быть также нарушение утилизации билирубина в печени при сердечной недостаточности и портокавальном шунте. При этих состояниях билирубин в крови повышается за счет непрямого.

К паренхиматозному типу желтух (конъюгированная гипербилирубинемия) относится *синдром Дабина—Джонсона* — хроническая идиопатическая желтуха. В основе этого аутосомно-рецессивного синдрома лежит нарушение печеночной секреции конъюгированного (прямого) билирубина в желчь. Заболевание встречается у детей и у взрослых. В сыворотке крови длительное время определяется повышенная концентрация общего и прямого билирубина. При синдроме Дабина—Джонсона нарушается секреция и других конъюгированных веществ (эстрогенов и индикаторных веществ). На этом основана диагностика данного синдрома с применением красителя сульфобромфталейна. Нарушение секреции конъюгированного сульфобромфталейна приводит к тому, что он снова возвращается в плазму крови, в которой наблюдается вторичное повышение его концентрации.

При обтурационной желтухе (конъюгированная гипербилирубинемия) нарушается желчевыведение вследствие закупорки общего желчного протока камнем или опухолью, как осложнение гепатита, при первичном циррозе печени, при приеме лекарств, вызывающих холестаза. Нарастание давления в желчных капиллярах приводит к увеличению проницаемости или нарушению их целостности и попаданию билирубина в кровь. В связи с тем, что концентрация билирубина в желчи 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 высокому уровню билирубина в крови, величина которого иногда достигает 800—1000 мкмоль/л. В кале резко снижается содержание стеркобилиногена, полная обтурация желчного протока сопровождается полным отсутствием желчных пигментов в кале. Если концентрация конъюгированного (прямого) билирубина превышает почечный порог (13—30 мкмоль/л), то билирубин выделяется с мочой.

В клинической практике определение билирубина в сыворотке крови применяют для решения следующих задач.

1. Выявление увеличенного содержания билирубина в крови в тех случаях, когда при осмотре больного желтуха не выявляется или ее наличие вызывает сомнение. Желтушная окраска кожи появляется тогда, когда содержание билирубина в крови превышает 30—35 мкмоль/л.
2. Объективная оценка степени билирубинемии.
3. Дифференциальная диагностика различных видов желтух.
4. Оценка течения заболевания путем повторных исследований.

Содержание билирубина в крови может быть уменьшено при низком гемолизе, что наблюдается при постгеморрагических анемиях и алиментарной дистрофии. Уменьшение содержания билирубина диагностического значения не имеет.

Прямой билирубин в сыворотке

Содержание прямого билирубина в сыворотке в норме составляет 0,00—0,2 мг/дл, или 0,00—3,4 мкмоль/л.

Исследование обычно проводят в целях дифференциальной диагностики форм желтух.

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция печеночных клеток, нарушается экскреция прямого билирубина в желчные капилляры, и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды; вследствие этого количество непрямого билирубина в крови также увеличивается.

При механической желтухе нарушено желчевыделение, 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

Содержание непрямого билирубина в сыворотке в норме составляет 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.

Непрямой билирубин повышается при гемолитических анемиях, пернициозной анемии, при желтухе новорожденных, синдроме Жильбера, синдроме Криглера—Найяра, синдроме Ротора. Повышение непрямого билирубина при гемолитической анемии обусловлено интенсивным образованием его вследствие гемолиза эритроцитов, и печень оказывается неспособной к образованию столь большого количества билирубин-глюкуронидов. При перечисленных синдромах нарушена конъюгация непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.

Желчные кислоты в сыворотке

Содержание желчных кислот в сыворотке в норме составляет 1,25—3,41 мкг/дл, или 2,5—6,8 мкмоль/л.

Желчные кислоты образуются в печени из холестерина и выделяются с желчью. В желчном пузыре концентрация желчи увеличивается в 4—10 раз, затем она поступает в кишечник. В состав желчи входят четыре основные желчные кислоты: холевая (38 %), хенодезоксихолевая (34 %), дезоксихолевая (28 %) и литохолевая (2 %). Из кишечника (преимущественно из подвздошной кишки) всасывается 90 % желчных кислот, которые с током портальной крови снова поступают в печень. Так происходит печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот [Хазанов А.И., 1988]. В кишечнике желчные кислоты участвуют в расщеплении и всасывании жиров.

Исследование концентрации желчных кислот показано больным с нарушением выделительной функции печени.

Повышение уровня желчных кислот в крови может происходить при самых незначительных нарушениях выделительной функции печени. Концентрация желчных кислот закономерно повышается при холестазах, особенно значительно при длительном холестазах, сопровождающем первичный билиарный цирроз, при медикаментозном холестазах, при длительной подпеченочной механической желтухе, поражении печени при алкоголизме, длительном поносе у детей, гепатитоподобном синдроме у новорожденных, первичной гепатоме, вирусном гепатите, остром холецистите.

ФЕРМЕНТЫ И ИЗОФЕРМЕНТЫ

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 используется сыворотка крови, ферментный состав которой относительно постоянен и имеет разнообразное происхождение. Нормальные уровни активности ферментов в сыворотке крови отражают соотношение между биосинтезом и высвобождением ферментов (при обычном обновлении клеток), а также их клиренсом из кровотока. Повышение скорости обновления ферментов, повреждения клеток или их индуцирование 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:

- 1) неспецифические ферменты, которые катализируют общие для всех тканей реакции обмена и находятся в большинстве органов и тканей;
- 2) органоспецифические, или индикаторные, ферменты, специфичные только для определенного 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 повреждения клеток, и от степени повреждения клетки.

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 счет нарушения функции печени.

Экскреторные ферменты образуются органами пищеварительной системы (поджелудочной железой, слизистой оболочкой кишечника, печенью, эндотелием желчных путей). К ним относятся альфа-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 действием весьма близких по свойствам, но несколько отличающихся друг от друга молекулярных форм ферментов. Эти различные формы фермента 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 лактатдегидрогеназы).

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 определенных температуре, рН среды, концентрации субстрата, поэтому при определении активности ферментов необходимо строго соблюдать одни и те же условия.

Ферментативная реакция чувствительна к изменениям температуры. Обычно ферментативную реакцию принято проводить при температуре, лежащей в пределах 25—40 °С, однако при разной температуре оптимальные значения рН, концентрации буфера, субстрата и других параметров различны. Максимальная активность большинства ферментов в организме человека наблюдается при температуре около 37 °С. Поэтому в целях международной стандартизации температуры измерения активности ферментов используется 37 °С [Marks D.V. et al., 1996]. Нормальные величины активности ферментов приведены ниже для 37 °С.

Ферменты исследуют в клинической практике для решения различных задач: установления диагноза, проведения дифференциальной диагностики, оценки динамики течения болезни, определения эффективности лечения и степени выздоровления; с прогностической целью. Известны три типа изменений активности ферментов при патологии: гиперферментемия — повышение и гипоферментемия — снижение активности ферментов по сравнению с нормой, дисферментемия — появление в крови ферментов, в норме не обнаруживаемых.

Аспаратаминотрансфераза (АСТ) в сыворотке

Уровень активности АСТ в норме 10—30 МЕ/л.

Аспаратаминотрансфераза катализирует перенос аминогруппы с аспарагиновой кислоты (аминокислота) на альфа-кетоглутаровую кислоту (кетокислота). АСТ широко распространена в тканях человека (сердце, печень, скелетная мускулатура, почки, поджелудочная железа, легкие и др.) и имеет митохондриальный и цитоплазматический изоферменты. В норме сыворотка крови содержит только цитоплазматический (цитозольный) изофермент АСТ.

Активность АСТ в крови повышается при ряде заболеваний, особенно при поражении органов и тканей, богатых данным ферментом. Наиболее резкие изменения в активности АСТ наблюдаются при поражении сердечной мышцы. Активность фермента у 93—98 % больных инфарктом миокарда повышена [Комаров Ф.И. и др., 1981].

В клинической практике широко применяется одновременное определение в крови активности АСТ и АЛТ; оно несет гораздо больше информации о локализации и глубине поражения, активности патологического процесса; позволяет прогнозировать исход болезни.

При инфаркте миокарда АСТ повышается в сыворотке через 6—8 ч, максимальной активности она достигает при этом заболевании через 24—36 ч и снижается до нормального уровня к 5—6-му дню. Расширение зоны инфаркта приводит к появлению второго цикла повышения активности, степень которого является косвенной мерой обширности зоны поражения. Иногда активность АСТ повышается еще до появления электрокардиографических признаков инфаркта миокарда, а отсутствие снижения ее уровня после 3—4-го дня заболевания прогностически неблагоприятно. При инфаркте миокарда активность АСТ в крови может увеличиваться в 2—20 раз.

При стенокардии активность АСТ, как правило, остается в пределах нормы. Однако ряд авторов указывают на повышение АСТ при тяжелой 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 тяжелых поражениях гепатоцитов. Умеренное увеличение наблюдается при механической желтухе, у больных с метастазами в печень и циррозом. Коэффициент де Ритиса, т.е. отношение АСТ/АЛТ, в норме равно 1,33, при заболеваниях печени ниже этой величины, а при заболеваниях сердца — выше.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) в сыворотке

Уровень активности АЛТ в норме 7—40 МЕ/л.

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) катализирует перенос аминогруппы с аланина (аминокислота) на альфа-кетоглутаровую кислоту (кетокислота). АЛТ содержится в скелетных мышцах, печени, сердце. В сердечной мышце ее значительно меньше, чем АСТ. В меньших количествах АЛТ обнаружена также в поджелудочной железе, селезенке, легких. 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, и более чем в 10 раз — как высокую. Степень подъема активности аминотрансфераз говорит о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушений собственно функции органа.

При инфаркте миокарда повышение активности АЛТ в сыворотке крови выявляется в 50—70 % случаев, чаще при обширных некрозах сердечной мышцы. Наибольшее увеличение активности АЛТ выявляется в острой фазе, достигая в среднем 130—150 % по отношению к норме и заметно уступает таковому АСТ, составляющему в среднем 450—500 %.

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, что способствует быстрому выходу ее из клетки и поступлению в кровяное русло, поэтому АЛТ является более чувствительным тестом ранней диагностики острого гепатита, чем АСТ. Период полураспада АЛТ около 50 ч. АСТ расположена преимущественно в митохондриях, период полураспада около 20 ч, реагирует на более тяжелые повреждения гепатоцита. При остром вирусном гепатите АЛТ и АСТ повышаются за 10—15 дней до появления желтухи при гепатите А, и за много недель при гепатите В, причем повы-

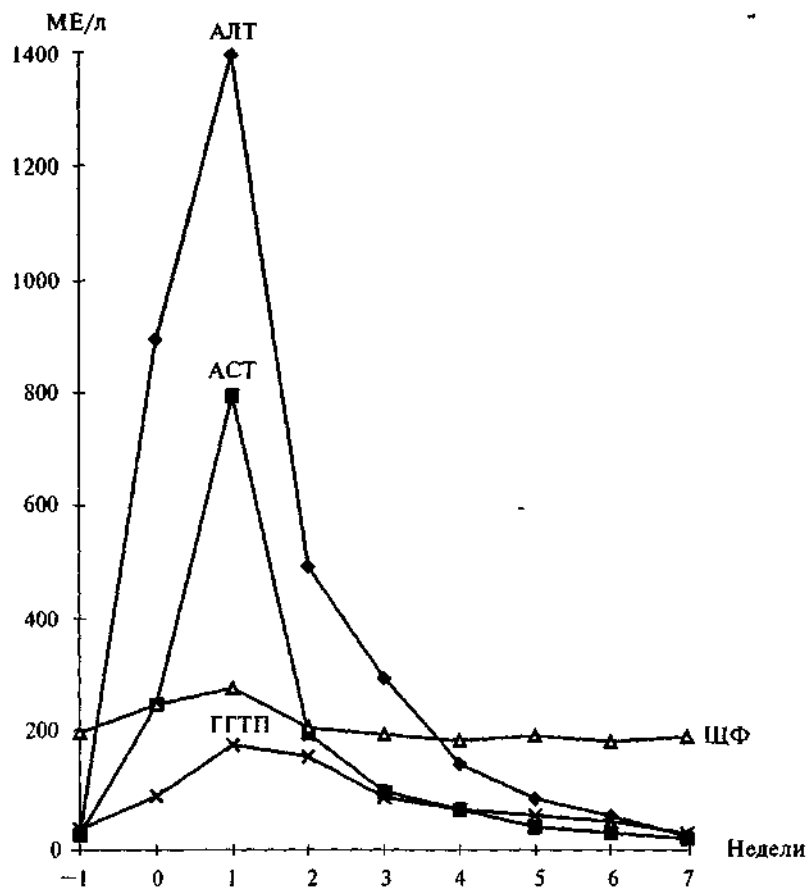


Рис. 4.3. Динамика активности ферментов при остром вирусном гепатите. На абсциссе показаны недели после появления желтухи, на ординате — активность ферментов в МЕ/л.

шаются они одновременно, но АЛТ — значительно больше. 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, активность АСТ — через 25–35 сут [Шувалова Е.П., Рахманова А.Г., 1986]. Динамика активности ферментов при остром вирусном гепатите отражена на рис. 4.3. 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 остром периоде вирусного гепатита при всех формах, кроме тяжелой, коэффициент де Ритиса колеблется от 0,55 до 0,65. При тяжелом течении заболевания этот коэффициент составляет в среднем 0,83, что отражает более значительное повышение активности АСТ. В дифференциально-диагностическом отношении имеет некоторое значение то, что при алкогольных поражениях печени в противоположность вирусным характерно преимущественное повышение активности АСТ и коэффициента де Ритиса более 2.

Для хронических гепатитов характерна умеренная и средняя гиперферментемия.

При латентных формах цирроза печени активность ферментов, как правило, не повышена. При активных формах стойкий, хотя и незначительный, подъем активности аминотрансфераз встречается в 74–77 % случаев [Хазанов А.И., 1988].

Заслуживает внимания билирубин-аминотрансферазная диссоциация, т.е. случаи выраженной гипербилирубинемии (преимущественно за счет прямого билирубина) и низкой активности аминотрансфераз. Диссоциация наблюдается при подпеченочной желтухе со стабильной желчной гипертензией, острой печеночной недостаточности.

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 лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в сыворотке

Уровень активности общей ЛДГ в норме 240—480 МЕ/л.

ЛДГ — гликолитический цинксодержащий фермент, обратимо катализирующий окисление L-лактата в пировиноградную кислоту, широко распространен 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) наибольшей ЛДГ-активностью обладают изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2. В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетные мышцы) преобладают изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5. В сыворотке крови здорового человека постоянно обнаруживают все пять изоферментов ЛДГ. Имеется закономерность в отношении активности изоферментов ЛДГ: активность ЛДГ2 > ЛДГ1 > ЛДГ3 > ЛДГ4 > ЛДГ5 [Комаров Ф.И. и др., 1981]. Повреждение того или иного органа изменяет изоферментный спектр сыворотки крови, причем эти изменения обусловлены спецификой изоферментного состава поврежденного органа.

Повышенная активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдается у беременных, новорожденных, у лиц после интенсивных физических нагрузок.

Повышение активности ЛДГ при инфаркте миокарда отмечается спустя 8—10 ч после его начала. Спустя 48—72 ч достигается максимум активности (повышение обычно в 2—4 раза), и она остается увеличенной в течение 10 сут. Эти сроки могут варьировать в зависимости от величины участка поврежденной мышцы сердца. Увеличение активности общей ЛДГ у больных инфарктом миокарда идет за счет резкого повышения ЛДГ1 и частично ЛДГ2. У больных стенокардией активность ЛДГ не повышена, что позволяет применять определение ЛДГ в пределах 2—3 сут после приступа как высоконадежный критерий отсутствия поражения сердечной мышцы.

Умеренное увеличение общей ЛДГ наблюдают у большинства больных с острой коронарной недостаточностью (без инфаркта), миокардитом, у больных с хронической сердечной недостаточностью, с застойными явлениями в печени. У больных с сердечными аритмиями определяются нормальные величины ЛДГ, а применение электроимпульсной терапии иногда ведет к ее увеличению.

Источником увеличения активности ЛДГ может быть легочная ткань при эмболии и инфаркте легких. Сочетание нормальной активности АСТ, увеличенной ЛДГ и повышения концентрации билирубина может служить в качестве триады для диагностики легочной эмболии и дифференциации ее от инфаркта миокарда. При пневмониях активность фермента иногда может не повышаться.

При миопатиях (мышечные дистрофии, травматические повреждения мышц, воспалительные процессы, расстройства, связанные с эндокринными и метаболическими заболеваниями) отмечается увеличение активности ЛДГ; при нейрогенных заболеваниях мышц активность ЛДГ не повышена.

При остром вирусном гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови увеличена в первые дни желтушного периода, и при легкой и среднетяжелой формах заболевания довольно быстро возвращается к нормальному уровню. Тяжелые формы вирусного гепатита, и особенно развитие печеночной недостаточности, сопровождаются выраженным и более длительным повышением ЛДГ.

При механической желтухе на первых стадиях закупорки желчных протоков активность ЛДГ в норме, на более поздних стадиях наблюдается подъем активности вследствие вторичных повреждений печени.

При карциномах печени или метастазах рака в печень может иметь место подъем активности ЛДГ.

В стадии ремиссии при хроническом гепатите и циррозе печени активность ЛДГ в крови остается в пределах нормы или слегка повышена. При обострении процесса отмечается повышение активности фермента.

Повышение активности ЛДГ является характерным признаком при мегалобластической и гемолитической анемиях, поэтому используется в дифференциальной диагностике болезни Жильбера (ЛДГ в норме) и хронической гемолитической анемии (ЛДГ повышена).

ЛДГ повышается при острых и обострении хронических заболеваний почек. Активность ЛДГ при хронических почечных заболеваниях, ассоциированных с уремией, может быть нормальной, но часто возрастает после гемодиализа, что обусловлено удалением ингибиторов фермента во время этой процедуры.

Щелочная фосфатаза в сыворотке

Щелочная фосфатаза широко распространена в тканях человека, особенно в слизистой оболочке кишечника, остеобластах, стенках желчных протоков печени, плаценте и лактирующей молочной железе. Она катализирует отщепление фосфорной кислоты от ее органических соединений; название получила в связи с тем, что оптимум pH щелочной фосфатазы лежит в щелочной среде (pH 8,6—10,1). Фермент расположен на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора. Уровень активности щелочной фосфатазы в норме представлен в табл. 4.33. Для диагностических целей чаще всего проводят определение активности костной и печеночной форм фосфатазы.

Т а б л и ц а 4.33. Уровень активности щелочной фосфатазы в норме (реакция с фенилфосфатом)

Возраст	Общая, МЕ/л	Костная, %
Новорожденные	35—106	
1 мес	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

Костная щелочная фосфатаза продуцируется остеобластами — крупными одноядерными клетками, 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 появлением 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 растет активность фермента при остеогенной саркоме, метастазах рака в кости, миеломной болезни, лимфогранулематозе с поражением костей.

Значительное увеличение активности щелочной фосфатазы наблюдается при холестазах. Щелочная фосфатаза в противоположность аминотрансферазам остается нормальной или незначительно увеличивается при вирусном гепатите. У 1/3 желтушных больных с циррозом печени выявлено увеличение активности щелочной фосфатазы. Внепеченочная закупорка желчных протоков сопровождается резким увеличением активности фермента. Повышение активности щелочной фосфатазы наблюдается у 90 % больных первичным раком печени и при метастазах в печень. Резко возрастает ее активность при отравлениях алкоголем на фоне хронического алкоголизма. Она может повышаться при лекарственных назначениях, проявляющих гепатотоксический эффект (тетрацилин, парацетамол, фенацетин, 6-меркаптопурин, салицилаты и др.).

Приблизительно у половины больных инфекционным мононуклеозом на первой неделе заболевания отмечается повышение активности щелочной фосфатазы.

У женщин, принимающих противозачаточные препараты, содержащие эстроген и прогестерон, может развиваться холестатическая желтуха и повышается активность щелочной фосфатазы. Очень высокие цифры активности фермента наблюдаются у женщин с преэклампсией, что является следствием повреждения плаценты. Низкая активность щелочной фосфатазы у беременных говорит о недостаточности развития плаценты.

Помимо названных, повышение активности щелочной фосфатазы выявляется при следующих заболеваниях и состояниях: повышенном метаболизме в костной ткани (при заживлении переломов), первичном и вторичном гиперпаратиреозе, остеомалации, «почечном ра-

хите», обусловленном витамин-D-резистентным рахитом, сочетающимся с вторичным гиперпаратиреозом, цитомегаловирусной инфекцией у детей, внепеченочном сепсисе, язвенном колите, регионарном илеите, кишечных бактериальных инфекциях, тиреотоксикозе.

Снижение активности фермента отмечается при гипотиреозе, цинге, выраженной анемии, квашиоркоре, гипофосфатаземии.

Интестинальная (кишечная) фосфатаза в сыворотке

Уровень активности интестинальной фосфатазы в норме 0—18 МЕ/л.

Кишечная (интестинальная) щелочная фосфатаза — изофермент сывороточной щелочной фосфатазы, источником происхождения которой является слизистая оболочка кишечника. Из нормальной слизистой этот изофермент в кровь практически не попадает, может определяться в следовых количествах натошак у лиц с I и III группам крови.

Повышенные величины активности интестинальной фосфатазы наблюдают у пациентов с заболеваниями кишечника и у лиц с I и III группой крови после приема пищи. Наиболее высокие цифры активности фермента выявляются у лиц с неспецифическим язвенным колитом, региональным илеитом, кишечными бактериальными инфекциями. При одновременном определении щелочной фосфатазы и интестинальной фосфатазы можно установить локализацию патологического процесса, вызывающего повышение активности щелочной фосфатазы.

У больных с острой кишечной непроходимостью (ОКН) отмечается выраженное повышение активности интестинальной фосфатазы. Исследование активности кишечной щелочной фосфатазы используется также в дифференциальной диагностике поздней стадии ОКН от эндотоксикоза другой этиологии, когда ведущими в клинической картине являются уже не столько местные признаки непроходимости, сколько проявления тяжелого эндотоксикоза. Повышение активности кишечной щелочной фосфатазы свидетельствует об острой кишечной непроходимости

5-Нуклеотидаза в сыворотке

Уровень активности 5-нуклеотидазы в норме 2—17 МЕ/л.

5-Нуклеотидаза является фосфатазой, катализирующей гидролиз только нуклеотид-5-фосфатов. Это отличает ее от неспецифической щелочной фосфатазы, для которой нет специфического субстрата. 5-Нуклеотидаза распространена во многих тканях человека (печень, мозг, мышцы, почки, легкие, щитовидная железа, аорта). В печени фермент присутствует в желчных канальцах, синусах и купферовских клетках.

Наибольшая активность 5-нуклеотидазы наблюдается при холестазах любой локализации. Активность фермента при холестазах возрастает параллельно со щелочной фосфатазой, но 5-нуклеотидаза более чувствительна по отношению к первичному и вторичному билиарному циррозу, а также к хроническому активному гепатиту. Такая же закономерность наблюдается и по отношению к опухолям печени. Главным отличием от щелочной фосфатазы является отсутствие реакции со стороны 5-нуклеотидазы на костные заболевания. Считается, что 5-нуклеотидаза представляет собой специфическую «желчную» фосфатазу.

Лейцинаминопептидаза (ЛАП) в сыворотке

Уровень активности ЛАП в норме 15—40 МЕ/л.

ЛАП отщепляет амидные группы от различных аминокислот. Самые высокие концентрации фермента выявляются в печени, почках, тонкой кишке.

Сывороточную активность ЛАП в клинике определяют в основном для подтверждения диагноза гепатобилиарной патологии. ЛАП имеет примерно такое же клиническое значение, как и щелочная фосфатаза. Однако активность ЛАП при заболеваниях костной ткани практически не меняется. Поэтому определение ЛАП используется для дифференциальной диагностики заболеваний гепатобилиарной системы и костной ткани, когда повышена активность щелочной фосфатазы. ЛАП повышается при механической желтухе, при метастазах в печень, даже в отсутствие желтухи, тогда как при других заболеваниях печени, например при гепатите и циррозе, ее активность повышается в значительно меньшей степени.

Активность ЛАП возрастает при острых панкреатитах и холециститах, у больных инфекционным мононуклеозом, лимфогранулематозом, саркоидозом. Повышение активности ЛАП при этих заболеваниях обусловлено холестатическим компонентом в процессе их развития.

Активность ЛАП возрастает в поздних стадиях беременности, что связано с появлением в сыворотке крови плацентарной формы фермента.

При острых вирусных гепатитах активность ЛАП повышается у 80 % больных, что снижает ценность определения фермента в дифференциальной диагностике желтух.

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) в сыворотке

Уровень активности ГГТП в норме составляет у мужчин 10,4—33,8 МЕ/л; у женщин — 8,8—22,0 МЕ/л.

Гамма-глутамилтрансфераза (гамма-глутамилтранспептидаза) обнаружена в печени, поджелудочной железе, почках. В других тканях ГГТП содержится в небольших количествах. Изменение ее активности в сыворотке имеет большое диагностическое значение при заболеваниях печени и гепатобилиарного тракта. Этот фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, СДГ, ГлДГ и т.д. Отсутствие повышенной активности этого фермента при костных заболеваниях позволяет дифференцировать источник повышения щелочной фосфатазы. Особенно чувствительна ГГТП к влиянию на печень длительного потребления алкоголя. У лиц, склонных к чрезмерному потреблению алкоголя, сывороточный уровень ГГТП коррелирует с количеством потребляемого алкоголя.

Активность ГГТП является признаком гепатотоксичности и положительна в 90 % случаев заболеваний печени. Тест особенно ценен для контроля лечения алкоголизма. Прекращение приема алкоголя снижает активность фермента приблизительно на 50 % в течение 10 сут.

При острых гепатитах активность ГГТП повышается раньше, чем активность АСТ и АЛТ. На высоте заболевания активность ГГТП ниже, чем активность аминотрансфераз, и нормализуется значительно медленнее. Это позволяет использовать ГГТП в контроле за выздоровлением больного [Семендяева М.Е. и др., 1981].

ГГТП многозначна в диагностическом отношении. По крайней мере 5 процессов повышают ее активность: цитолиз, холестаза, интоксикация алкоголем, опухолевой рост в печени, лекарственная интоксикация. Такая этиологическая разнородность 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 [Хазанов А.И., 1988].

Значительного увеличения активности ГГТП при инфаркте миокарда не обнаружено, но она повышается при заболеваниях поджелудочной железы и, в частности, при сахарном диабете и инфекционном мононуклеозе.

Сорбитолдегидрогеназа (СДГ) в сыворотке

Уровень активности СДГ в норме 0—0,9 МЕ/л.

СДГ обратимо катализирует окисление сорбитола во фруктозу. В норме сыворотка крови содержит лишь следы фермента. СДГ содержится в печени и почках. В других тканях активность СДГ незначительна, т.е. фермент обладает высокой органоспецифичностью (активность фермента в почках составляет 1/5, в селезенке — 1/10, а в сердечной мышце менее 1/50 активности в печени). Фермент нестабилен, разрушается на 1/4 в течение дня и на 1/2 в течение 2 сут при хранении сыворотки в холодильнике. СДГ содержится преимущественно в печени (в цитоплазме гепатоцитов), поэтому повышение активности фермента специфично отражает поражение печени. Однако нормальные значения активности СДГ еще не говорят об отсутствии поражения печени.

СДГ увеличивается еще в дожелтушный период вирусного гепатита. Наиболее высокие показатели активности СДГ наблюдаются в первые 10 сут желтушного периода при всех формах острого гепатита (в 5—20 раз по сравнению с нормой). Активность СДГ нормализуется быстрее, чем активность АЛТ, однако высокая специфичность фермента выдвигает его на одно из первых мест при постановке диагноза вирусного гепатита. При хроническом гепати-

те и циррозе печени заметное увеличение активности СДГ наблюдается в стадии обострения процесса. В первые 3—4 дня острой закупорки внепеченочных путей с развитием обтурационной желтухи активность СДГ бывает либо нормальной, либо повышается, но не более чем в 2—3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

Изолированное исследование активности СДГ практически не проводится. Оно мало информативно, поскольку нормальные показатели не исключают поражения печени. Однако особенности реакций этого фермента при различных патологических процессах в печени в сочетании с результатами исследования других ферментов дают весьма ценную информацию.

Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) в сыворотке

Уровень активности ГлДГ в норме 0—0,9 МЕ/л.

ГлДГ катализирует превращение глутаминовой кислоты в альфа-кетоглутаровую и аммиак; фермент сосредоточен в митохондриях клеток, особенно в печени. Он обнаружен также 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 его повышения отражает глубину цитолиза при заболеваниях печени; по его уровню можно судить о тяжести патологического процесса.

При вирусном гепатите ГлДГ повышается в крови в первые сутки желтушного периода. Уровень активности фермента в крови зависит от тяжести протекания вирусного гепатита, особенно высокие цифры активности ГлДГ отмечаются при развитии печеночной недостаточности [Шувалова Е.П., Рахманова А.Г., 1986].

Высокая активность ГлДГ отмечается 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 подъем активности ГлДГ бывает значительным, причем высокая активность фермента рассматривается как неблагоприятный признак.

Резкий подъем активности ГлДГ наблюдается при острой закупорке общего желчного протока. Алкогольная интоксикация сопровождается значительным увеличением активности ГлДГ в крови.

Повышение активности ГлДГ и ГГТП во многом сходно, но имеются и различия: высокая активность ГлДГ наблюдается при острых повреждениях печени, а высокая активность ГГТП — при длительных патологических процессах в печени.

Представляет интерес одновременное определение активности ГлДГ и СДГ, что позволяет рассчитывать коэффициент СДГ/ГлДГ. В первую неделю острого вирусного гепатита (холестатическая форма) этот коэффициент, как правило, превышает 0,5, составляя в среднем 1,3. В первую неделю обтурационной желтухи он ниже 0,5 [Комаров Ф.И. и др., 1981].

Холинэстераза (ХЭ) в сыворотке

Уровень активности ХЭ в норме 5300—12 900 МЕ/л.

В тканях человека обнаружены два различных фермента этого типа: ацетилхолинэстераза («истинная» холинэстераза), которая преимущественно находится 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 ХЭ является ферментом, катализирующим реакцию гидролиза ацетилхолина.

Определение активности ХЭ в сыворотке представляет наибольший клинический интерес для диагностики отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами и инсектицидами, а также как показатель состояния белково-синтезирующей функции печени и для обнаружения атипичных вариантов фермента (дибукаин-резистентная форма).

Отравления фосфорорганическими веществами и инсектицидами сопровождаются выраженным снижением активности ХЭ.

Активность ХЭ наиболее резко снижается при тяжелых хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе. Значительное снижение активности ХЭ наблюдается при распространенных бластоматозных поражениях печени. В начальных стадиях обтурационной желтухи снижение активности ХЭ встречается очень редко.

Ярким проявлением снижения белково-синтетической функции печени у больных вирусным гепатитом при развитии острой печеночной недостаточности является резкое снижение активности ХЭ; при этом степень снижения активности ХЭ обратно пропорциональна тяжести течения заболевания. Наиболее низкие показатели отмечаются у больных за несколько дней до развития печеночной комы. Однако длительный период полураспада сывороточной ХЭ (7—10 сут) снижает ее ценность как диагностического теста при печеночной недостаточности [Хазанов А.И., 1988].

При инфаркте миокарда резкое падение активности ХЭ отмечают к концу первых суток заболевания; оно обусловлено шоком, который приводит к тяжелому повреждению печени.

В последнее время исследование этого фермента широко используется для контроля за применением релаксантов в хирургической практике. Курареподобные вещества (дитилин, сукцинилхолин), применяемые в хирургии для расслабления мышц, обычно быстро разрушаются, преимущественно ХЭ сыворотки. Тяжелые последствия применения этих средств (длительное апноэ, холинергический шок) возможны как при приобретенном недостатке ХЭ (чаще при хронических заболеваниях печени), так и при врожденном ферментном дефекте.

При нефротическом синдроме активность ХЭ повышается. Это связано с усилением синтеза альбуминов печенью из-за быстрой потери мелкодисперсной фракции белков с мочой. Повышение ХЭ наблюдается также иногда при ожирении и экссудативной энтеропатии.

Активность ХЭ незначительно возрастает при артериальной гипертонии, сахарном диабете, столбняке, хоре, маниакально-депрессивном психозе, депрессивных неврозах, тревоге.

Альфа-амилаза в сыворотке и моче

Уровень активности альфа-амилазы в норме: в сыворотке 25—220 МЕ/л; в моче 10—490 МЕ/л.

Альфа-амилаза относится к группе гидролаз, катализирующих гидролиз полисахаридов, включая крахмал и гликоген, до простых моно- и дисахаридов (мальтоза, глюкоза). Наиболее богаты амилазой поджелудочная и слюнные железы. Амилаза секретируется в кровь главным образом из этих органов. Плазма крови человека содержит альфа-амилазы двух изозимных типов: панкреатическую (Р-тип), вырабатываемую поджелудочной железой, и слюнную (S-тип), продуцируемую слюнными железами [Бэнкс П.А., 1982].

В физиологических условиях амилаза сыворотки крови состоит на 40 % из панкреатической амилазы и на 60 % из слюнной амилазы.

Определение активности альфа-амилазы имеет важное значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Повышение активности альфа-амилазы в сыворотке крови в 2 и более раз должно расцениваться как симптом поражения поджелудочной железы. Небольшая гиперاميлаземия дает основание заподозрить патологию поджелудочной железы, но иногда наблюдается при заболеваниях других органов.

С мочой выделяется в основном р-амилаза, что является одной из причин большей информативности о функциональном состоянии поджелудочной железы уроамилазы, чем амилазы сыворотки крови. Полагают, что 65 % амилазной активности мочи обусловлено панкреатической амилазой. Этим объясняется то обстоятельство, что при остром панкреатите именно ее содержание увеличивается в сыворотке (до 89 %) и особенно в моче (до 92 %) без изменения показателей амилазы слюнных желез.

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 сывороточной амилазы не коррелирует с тяжестью панкреатита [Бэнкс П.А., 1982].

Гиперамилазурия у 75 % больных с острым и обострением хронического панкреатита регистрируется в период до 8 ч от начала заболевания, у 50 % больных — через 8—12 ч, у 25 % — через 12—18 ч, у 66,6 % — через 18—24 ч, у 75 % — через 24—36 ч, у 100 % — через 36—48 ч и у 62,5 % — через 48—72 ч. 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 амилазы мочи выявляется у 25 % больных abortивным панкреатитом, у 20 % — жировым и у 10 % — геморрагическим. Более точную информацию получают при исследовании активности амилазы в суточном объеме мочи. Важное, а в ряде случаев и решающее зна-

чение для распознавания рецидивирующей формы острого панкреатита имеет повторное повышение активности амилазы крови и мочи во время повторяющихся рецидивов болевого синдрома. Данный признак имеет исключительно важное значение для распознавания легких форм рецидивирующего острого панкреатита. Поэтому следует еще раз подчеркнуть необходимость повторных исследований активности альфа-амилазы мочи на протяжении первых двух суток заболевания. При различных формах острого панкреатита динамика повышения альфа-амилазы в крови и моче носит различный характер. Так, для abortивного (отечного) панкреатита характерна кратковременная амилаземия в 1—3-и сутки заболевания; для жирового панкреонекроза — высокая и длительная амилаземия, а для геморрагического панкреонекроза — кратковременная гиперамилаземия на 3-и сутки заболевания. Патогенетически гиперамилаземия развивается в результате блокады отечной интерстициальной тканью выводных протоков поджелудочной железы и наиболее характерна для жирового панкреонекроза. При геморрагическом панкреонекрозе отмечают резкое повышение активности альфа-амилазы в крови с последующим быстрым ее снижением, что отражает прогрессирование некроза в поджелудочной железе.

Выявление гиперамилаземии и гиперамилазурии является важным, но не специфическим для острого панкреатита; кроме того, повышение ее 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 формуле [Богер М.М., 1984]:

$$\frac{AM \cdot KpC}{KpM \cdot AC} \cdot 100,$$

где AM — амилаза мочи; AC — амилаза сыворотки; KpM — креатинин в моче; KpC — креатинин в сыворотке.

В норме амилазо-креатининовый индекс не выше 3; превышение считается признаком панкреатита, так как при панкреатите возрастает уровень истинно панкреатической амилазы, и ее клиренс осуществляется на 80 % быстрее клиренса амилазы слюны. Однако установлено, что при остром панкреатите значительно увеличивается клиренс P- и S-амилазы, что объясняется 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 уровень амилазы сыворотки и показатель амилазо-креатининового клиренса обычно повышены за счет подавления почечного механизма канальцевой реабсорбции амилазы. При заболеваниях, протекающих под маской панкреатита, содержание амилазы сыворотки может увеличиваться, но показатель амилазо-креатининового клиренса остается нормальным, так как отсутствует канальцевый дефект. Очень важно для этого исследования брать кровь и мочу в одно и то же время.

При хроническом панкреатите активность амилазы в крови и моче повышается (у 10—88 % и у 21—70 % больных соответственно) в период обострения процесса и при возникновении препятствий к оттоку панкреатического сока (воспаление, отек 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 2 раз после инструментальных исследований (фиброгастроуденоскопия, 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 распространенные, сопровождаются сравнительно небольшим подъемом 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 иногда повышается уровень амилазы в крови и моче; в других случаях их активность в пределах нормы или даже снижена.

Оценка результатов исследования активности амилазы в крови и моче затруднена тем, что фермент содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах, предстательной железе. Поэтому уровень амилазы может быть повышен 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, приеме больших доз этанола, употребления препаратов опиума, сульфаниламидов, морфина, тиазовых диуретиков, пероральных контрацептивов. Повышение амилазной активности при этих заболеваниях обусловлено 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 является следствием развития образующих амилазу бактерий. Обычно активность альфа-амилазы при перечисленных заболеваниях повышается в крови в 3—5 раз.

Снижение активности альфа-амилазы в крови может быть обнаружено при тиреотоксикозе, инфаркте миокарда, некрозе поджелудочной железы.

Альфа-амилаза в содержимом брюшной полости

Активность альфа-амилазы содержимого брюшной полости в норме 25—220 МЕ/л.

Диагностическое значение имеет определение амилазы в других биологических жидкостях, в частности, в плевральной, перикардиальной и перитонеальной. Острый панкреатит может сопровождаться выпотом в плевральную и перикардиальную полости, содержащим большое количество амилазы, которая проникает через венозную сеть или просачивается через диафрагму. В дифференциально-диагностическом плане следует учитывать, что амилаза в этих полостях умеренно повышается при разрыве пищевода, раке легких, пневмонии.

Асцитическая жидкость при остром панкреатите содержит большое количество амилазы. При отеочной форме острого панкреатита жидкость в брюшной полости отсутствует или она светлая, прозрачная с высокой амилалитической активностью. Геморрагическая жидкость, богатая амилазой, достоверно подтверждает диагноз геморрагической формы острого панкреатита. Перитонеальный выпот имеет свою динамику превращений. Наибольшая степень экссудации в брюшную полость при остром некротическом панкреатите отмечается в первые 4 ч заболевания, а продолжительность непрерывной экссудации составляет 18—24 ч. После удаления экссудата интенсивность образования его уменьшается в 10—12 раз. Ферментативная активность перитонеального экссудата выше, чем в крови, и является наибольшей в первые 2 ч заболевания, а затем постепенно снижается, но остается высокой на протяжении 24 ч и дольше. Перитонеальный выпот при остром панкреатите имеет двойное происхождение. В первые часы заболевания в основе его образования лежит ферментативное поражение брюшины, а через 18—24 ч — реактивное асептическое воспаление, при котором амилазная активность выпота не повышена [Бэнкс П., 1982].

Определение активности альфа-амилазы в содержимом брюшной полости часто проводится у больных после тяжелых полостных операций в целях ранней диагностики послеоперационного осложнения — послеоперационного панкреатита. При исследовании амилазы в экссудате брюшной полости всегда следует иметь в виду, что повышение активности альфа-амилазы может иметь место при перфорации кишечника или опухоли придатков матки.

Панкреатическая альфа-амилаза в сыворотке и моче

Уровень активности панкреатической альфа-амилазы в норме: сыворотка — 30—55 % от общей амилазы в сыворотке (в среднем 43 %) или 17—115 ед/л; моча — 60—70 % от общей амилазы в моче (в среднем 65 %).

В сыворотке крови обнаруживают до трех изоферментов альфа-амилазы, основными являются P- и S-типы, т.е. панкреатическая и из слюнных желез. Панкреатическая амилаза

лучше выводится с мочой, чем фракция слюнных желез. Увеличение слюнной амилазы отмечается при стоматитах, невралгии лицевого нерва, паркинсонизме, уменьшение — при психическом возбуждении или депрессии, при анацидном состоянии желудочной секреции.

Основная ценность определения р-типа альфа-амилазы заключается в том, что увеличение ее активности высокоспецифично для заболеваний поджелудочной железы. Панкреатическая альфа-амилаза повышается при остром панкреатите. Активность общей амилазы в этом случае повышена за счет панкреатической фракции [Бэнкс П., 1982]. 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 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 атаку хронического панкреатита, а снижение — на экзокринную недостаточность поджелудочной железы при атрофии ацинарной ткани и фиброзе органа у больных, длительно страдающих данным заболеванием.

Активность панкреатической альфа-амилазы определяют, помимо диагностики острого панкреатита, также после операции на органах брюшной полости с целью ранней диагностики развития осложнения — послеоперационного панкреатита. Панкреатическая альфа-амилаза в моче повышается при остром панкреатите, причем составляет основную часть общей амилазы, так как выводится с мочой лучше, чем слюнная фракция.

Активность панкреатической фракции амилазы в отличие от общей не повышается при паротите, диабетическом кетоацидозе, раке легкого, острых гинекологических заболеваниях. Вместе с тем тест может быть ложноположительным при других панкреатических заболеваниях.

Липаза в сыворотке

Уровень активности липазы в норме 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 легких, кишечного сока, лейкоцитов и др. Наиболее важной с клинической точки зрения является липаза поджелудочной железы. Панкреатическая липаза играет главную роль в переваривании жиров. Поскольку основным источником липазы является поджелудочная железа, при ее заболеваниях происходит значительный выброс фермента в циркулирующую кровь. Определение активности липазы в крови является наиболее информативным критерием диагностики острого панкреатита [Lasson A., Ohlson K., 1984]. Существует ошибочное представление, что при остром панкреатите содержание липазы в крови увеличивается позже, чем амилазы, но остается повышенным более продолжительное время. На самом деле содержание липазы увеличивается и снижается параллельно повышению и снижению активности амилазы, но нормализация ее уровня происходит позже нормализации амилазы. Иногда уровень липазы в крови повышается раньше, чем увеличивается активность амилазы, и остается повышенным длительное время.

При остром панкреатите активность липазы в крови увеличивается в течение нескольких часов после острого приступа, достигая максимума через 12—24 ч (увеличивается до 200 раз), и остается повышенной в течение 10—12 дней. Прогноз заболевания является плохим, если уровень липазы в крови повышается в 10 раз и более и не снижается до 3-кратного превышения нормы в течение ближайших нескольких дней [Савельев В.С., 1986]. Диагностическая чувствительность липазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 86 %, специфичность — 99 % [Wallach J.M.D. et al., 1996]. Одновременное определение уровня альфа-амилазы (кровь и моча) и липазы — основа диагностики острого панкреатита. Повышение обоих или одного из ферментов выявляется у 98 % больных с острым панкреатитом. На рис. 4.4. представлена динамика изменения активности альфа-амилазы и липазы в крови при неосложненном панкреатите [Dr. Junge Kiel, 1982].

В отличие от амилазы активность липазы не повышается при паротите, внематочной беременности и раке легких. Отечная форма острого панкреатита, как правило, не сопровождается повышением активности липазы; жировой панкреонекроз характеризуется выраженным повышением активности липазы, сохраняемым до 2 нед; геморрагический панкреонекроз сопровождается лишь кратковременным повышением активности липазы в 3,5 раза по

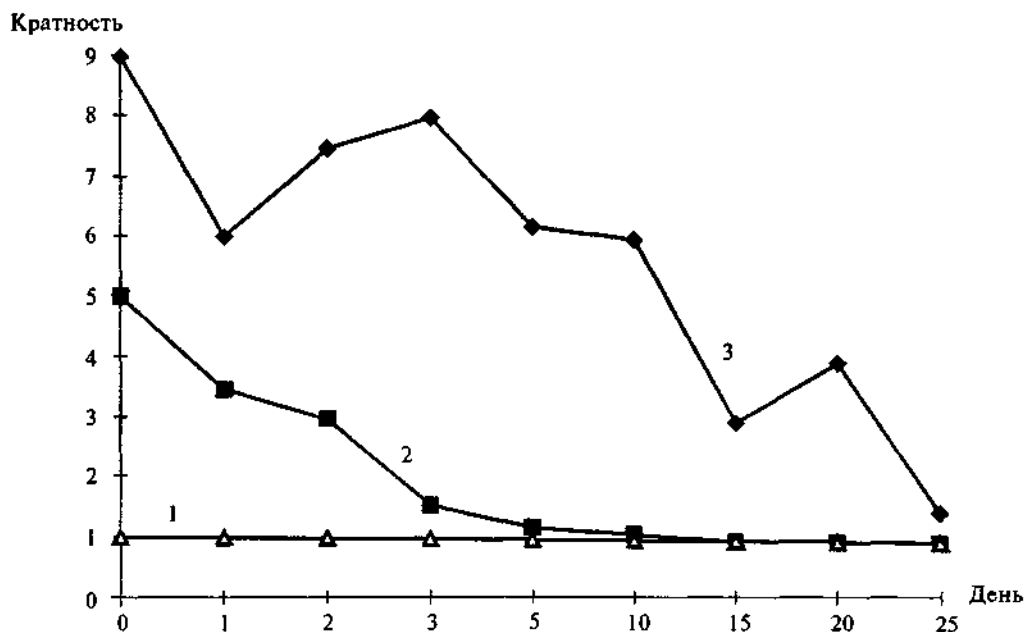


Рис. 4.4. Динамика изменения активности альфа-амилазы и липазы в крови при неосложненном панкреатите.

На абсциссе указана кратность повышения активности ферментов, на ординате — день от начала заболевания. Нормальные величины активности ферментов (1); динамика активности: альфа-амилазы (2); липазы (3).

сравнению с нормальным уровнем на 3—5-е сутки заболевания. При гнойном панкреатите повышения активности липазы в крови обычно не выявляется. Иногда повышение активности липазы отмечается у больных раком поджелудочной железы, хроническим панкреатитом, при наличии кисты в поджелудочной железе.

Активность липазы в крови повышается при инфаркте кишки, перитоните, желчной колике, при разрушении жировой ткани — костных переломах, ранении мягких тканей, после операций, при раке молочной железы.

Гиперлипаземия при уремии и острой почечной недостаточности является следствием застоя в поджелудочной железе.

Трипсин в сыворотке

Содержание трипсина в сыворотке в норме составляет $25,0 \pm 5,3$ мг/л (РИА).

Трипсин секретируется поджелудочной железой в виде неактивного предшественника — трипсиногена, который активируется энтерокиназой. Поджелудочная железа является единственным источником образования трипсина, и поэтому определение его активности дает более ценные сведения о состоянии поджелудочной железы, чем исследование других ферментов. Исследование активности трипсина представляет большой интерес для диагностики острого панкреатита, а также для разрешения ряда спорных вопросов патогенеза заболевания, и для обоснования целесообразности применения антиферментов в комплексном лечении этого заболевания.

Клиническую оценку уровня активности трипсина в сыворотке крови необходимо проводить в комплексе с уровнем ингибиторов трипсина, где 90 % трипсиноингибирующей активности сыворотки крови приходится на альфа-1-антитрипсин.

Для острого панкреатита характерно кратковременное повышение в 10—40 раз активности трипсина в начале заболевания. Под воздействием различных причин, приводящих к повреждению ткани поджелудочной железы при остром панкреатите, нарушается динамическое равновесие в системе трипсин—альфа-1-антитрипсин. Начало заболевания связано с активацией трипсина в поджелудочной железе. В первые часы заболевания в ответ на массивное поступление в тканевую жидкость, лимфу и кровь активного трипсина происходит увеличение активности альфа-1-антитрипсина. Однако постепенно при остром панкреатите происходит истощение альфа-1-антитрипсина, что свидетельствует о переходе процесса в

некротическую стадию. Повышение активности альфа-1-антитрипсина при остром панкреатите наблюдается на 2—3-й день заболевания, а после 3-го дня выявляется его снижение [Трунин М.А., Хватова Е.А., 1985]. При быстром развитии панкреонекроза повышение альфа-1-антитрипсина в крови очень незначительно, что является прямым показанием к применению в комплексном лечении антиферментов.

При хроническом рецидивирующем панкреатите у 25—50 % больных в период обострения повышение трипсина в сыворотке не выявляется (особенно при наличии стеатореи). Отсутствие повышения активности трипсина в таких случаях обусловлено недостаточностью функции поджелудочной железы. У 20 % больных с хроническим панкреатитом показатели трипсина в крови возрастают. Клиническая картина заболевания обычно не коррелирует с уровнем повышения трипсина. При переходе хронического рецидивирующего панкреатита в стадию ремиссии нормализация содержания альфа-1-антитрипсина наблюдается существенно реже, чем снижение активности трипсина. В этом отражается один из механизмов купирования обострения процесса, т.е. повышение содержания альфа-1-антитрипсина способствует ремиссии.

Повышение активности трипсина в крови иногда обнаруживается у больных при раке поджелудочной железы; у новорожденных оно является специфичным тестом на муковисцидоз; у больных с ХПН является следствием избыточного накопления его ингибиторов; при вирусных инфекциях, при «немом» поражении поджелудочной железы.

В связи с тем что в крови циркулируют ферментативно неактивные трипсиноген, комплексы трипсина с альфа-1-антитрипсином и ферментативно активные комплексы трипсина с альфа-2-макроглобулином, биохимические методы определения трипсина, основанные на расщеплении различных субстратов, недостоверны. Они отражают суммарную активность перечисленных комплексов. Наиболее достоверным является радиоиммунологический метод определения трипсина в крови.

Активность трипсина в сыворотке снижена у больных сахарным диабетом, муковисцидозом (в поздней стадии), иногда у больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы.

Химотрипсин в кале

Уровень активности химотрипсина в норме менее 13 Ед/г кала.

Химотрипсин вырабатывается поджелудочной железой и секретируется в двенадцатиперстную кишку. Определение химотрипсина в кале — простой скрининг-тест для выявления заболеваний поджелудочной железы и оценки состояния кишечного пищеварения.

Измерение содержания химотрипсина в кале является более достоверным тестом для оценки функции поджелудочной железы, чем определение трипсина, потому что трипсин значительно разрушается при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Определение химотрипсина в кале в настоящее время рассматривают как самый важный скрининговый тест при подозрении на хронический панкреатит с недостаточностью поджелудочной железы [Битти А.Д., 1995]. Цель исследования — определить степень уменьшения экскреции химотрипсина.

Причины, приводящие к снижению экскреции химотрипсина:

1. хроническое воспалительное поражение поджелудочной железы;
2. деструкция экзокринной паренхимы железы;
3. врожденная дисфункция панкреатической секреции со вторичной фиброзной дегенерацией;
4. нарушение оттока секрета в двенадцатиперстной кишке по различным причинам.

Скрининг эндокринной панкреатической недостаточности показан, когда подозревают хронический панкреатит или кистозный фиброз, а также при длительном мониторинге уже выявленной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Диагностическая специфичность теста при оценке экзокринной функции поджелудочной железы — около 90 %, диагностическая чувствительность составляет 75—96 % [Stein J. et al., 1996]. Могут отмечаться ложноположительные результаты (около 10 %), а также нормальные значения у больных с доказанным поражением поджелудочной железы. Для дифференциальной диагностики необходимо применять панкреозимин-секретинный тест. Сущность теста состоит в том, что у больного определяют активность химотрипсина в дуоденальном содержимом до введения секретина и панкреозимина, которые стимулируют выделение химотрипсина поджелудочной железой, и после их введения. При недостаточности поджелудочной железы в ответ на введение секретина и панкреозимина активность химотрипсина не повышается.

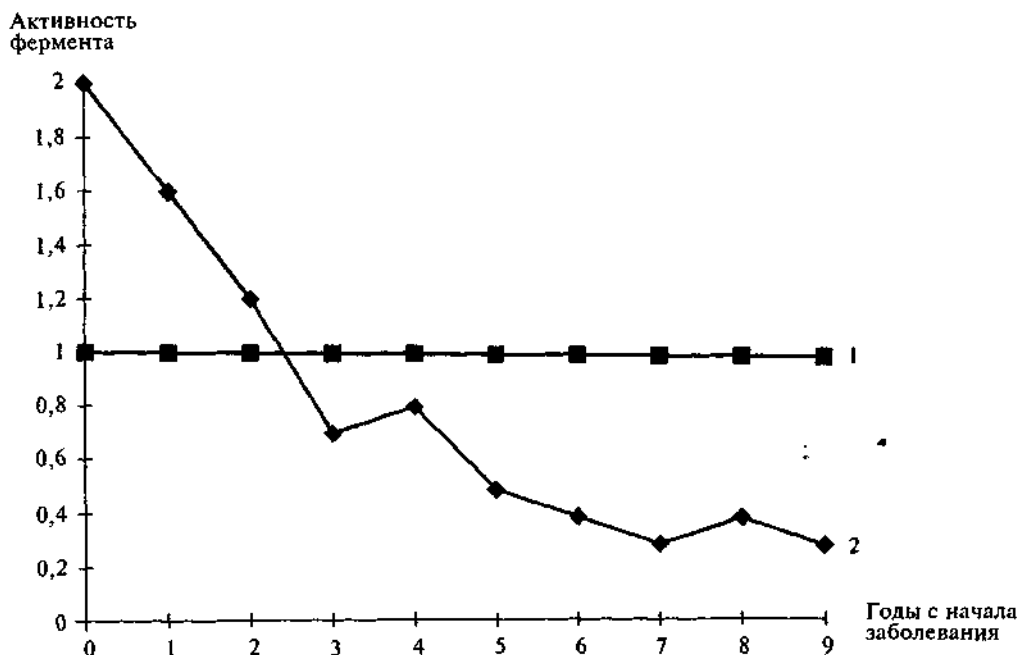


Рис. 4.5. Динамика изменения активности химотрипсина в кале у больных хроническим панкреатитом. Нижняя граница нормы химотрипсина (1); динамика химотрипсина (2).

Медленное, но неуклонное снижение активности химотрипсина в кале до патологических цифр в течение 3—5 лет с начала заболевания является основным и постоянным лабораторным симптомом хронического панкреатита. На рис. 4.5 представлена динамика изменения активности химотрипсина в кале у больных хроническим панкреатитом (по R.W. Atmann et al., 1977).

При оценке результатов определения химотрипсина в кале необходимо руководствоваться следующими параметрами: менее 9 Ед/г — патология; 9—13 Ед/г — пограничные значения [Goebell H. et al., 1985].

Снижение содержания химотрипсина в кале является прямым показанием к назначению ферментативных препаратов в лечении таких больных.

Большое значение определение химотрипсина в кале или содержимом кишечника имеет у больных, находящихся на зондовом питании, так как позволяет адекватно оценивать состояние кишечного пищеварения и эффективность зондового питания. Информативно определение химотрипсина в кале при стеаторее и муковисцидозе.

Панкреатическая эластаза-1 в сыворотке

Содержание панкреатической эластазы-1 в сыворотке в норме менее 3,5 нг/мл.

Панкреатическая эластаза-1 продуцируется ацинарными клетками поджелудочной железы и появляется в панкреатическом соке в виде предшественника — проэластазы, которая активируется трипсином. В сыворотку крови фермент попадает только из поджелудочной железы, поэтому определение панкреатической эластазы-1 является важным для диагностики заболеваний железы. В крови здоровых людей активность панкреатической эластазы-1 почти не определяется или очень низкая. В сыворотке крови человека содержатся высокоактивные ингибиторы эластазы: альфа-1-антитрипсин и альфа-2-макроглобулин. Ингибиторы регулируют уровень активности эластазы в соответствии с физиологическими потребностями. Панкреатическая эластаза-1 играет важную роль в патогенезе острого панкреатита. Ее активность повышается в первые 48 ч после начала приступа острого панкреатита почти у 100 % больных, а затем постепенно снижается и выявляется у 93 % больных через 48—96 ч, у 87 % — 96—114 ч, у 75 % — 144—240 ч [Buchler M. et al., 1986]. Активность эластазы-1 повышается в крови при остром и атаках хронического панкреатита раньше, чем уровень других ферментов, на субклинической стадии. Уровень повышения активности фермента не зави-

сит от формы панкреатита и не соответствует степени деструкции ткани железы. Так как период полужизни панкреатической эластазы-1 дольше, чем амилазы и липазы, то и период выявления повышенной ее активности в крови длиннее. В настоящее время разработан метод иммуноферментного анализа для определения активности панкреатической эластазы-1 [Stein J. et al., 1996], который обладает высокой чувствительностью и специфичностью (97 и 96 % соответственно).

Панкреатическая эластаза-1 в кале

Содержание панкреатической эластазы-1 в кале в норме более 200 мкг/г кала.

Человеческая панкреатическая эластаза 1 — это эластаза из семейства кислых эластаз, обнаруженная A. Sziegoleit (1984). Она присутствует в человеческом панкреатическом соке и кале. Фермент не подвергается воздействию при прохождении по кишечному тракту. Концентрация панкреатической эластазы-1 в кале в 5—6 раз выше, чем в панкреатическом соке. Определение панкреатической эластазы-1 в кале — новый неинвазивный тест для оценки экзокринной функции поджелудочной железы. Для определения фермента кал собирают в течение 72 ч и анализируют в тот же день; при необходимости он может быть заморожен при -20°C . В отличие от фекального химотрипсина результаты определения панкреатической эластазы-1 в кале не зависят от заместительной терапии при хронических панкреатитах с недостаточностью функции поджелудочной железы. Заместительная терапия повышает активность химотрипсина в кале и не оказывает действия на эластазу. При развитии 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 выявляется у больных с хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы, у детей с муковисцидозом.

Кислая фосфатаза в сыворотке

Уровень активности кислой фосфатазы в норме 0—6,5 МЕ/л.

Кислая фосфатаза содержится почти во всех органах и тканях человека, особенно в клетках крови, предстательной железе, печени, почках, костях. 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 кислой фосфатазы вырабатывает предстательная железа, остальную часть — печень и разрушающиеся тромбоциты и эритроциты. У женщин фермент вырабатывается печенью, эритроцитами и тромбоцитами. 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 проводится 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 повышения активности кислой фосфатазы особенно велика у больных при наличии костных метастазов рака предстательной железы.

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 в крови как щелочной, так и кислой фосфатазы.

Следует иметь в виду, что массаж предстательной железы, катетеризация, цистоскопия, ректальные исследования повышают активность кислой фосфатазы, поэтому кровь на исследования надо брать не раньше, чем через 48 ч после перечисленных процедур.

Активность кислой фосфатазы повышается при массивном разрушении тромбоцитов (тромбоцитопения, тромбоэмболии и др.), гемолитической болезни, прогрессирующей болезни Педжета, метастатическом поражении костей, миеломной болезни (не всегда), болезни Гоше и Нимана—Пика, через 1—2 дня после операции на предстательной железе или после биопсии.

Простатическая фракция кислой фосфатазы в сыворотке

Уровень активности простатической фракции кислой фосфатазы в норме 0,05—2,6 МЕ/л.

Ткань предстательной железы содержит два основных изофермента, которые имеют одинаковый оптимум рН, но различаются по действию на них ряда веществ (ингибиторов), в частности тартрата (солей винной кислоты). Активность простатической фракции кислой фосфатазы ингибируется тартратом.

Определение простатической фракции кислой фосфатазы — более специфический тест для диагностики рака предстательной железы, чем определение общей активности кислой фосфатазы. Повышение ее активности характерно для рака предстательной железы, особенно с метастазами; наблюдается также при инфаркте простаты после катетеризации мочевого пузыря. При болезни Гоше и Нимана—Пика повышения активности фермента не наблюдается, если отсутствует кистозное изменение предстательной железы.

Непростатическая фракция кислой фосфатазы в сыворотке

Уровень активности непростатической фракции кислой фосфатазы в норме не более 50 % от общей активности.

Непростатическая фракция кислой фосфатазы представлена в сыворотке крови частью общей кислой фосфатазы, продуцируемой печенью, разрушающимися тромбоцитами и эритроцитами, а также костной тканью. Определение активности непростатической фракции кислой фосфатазы самостоятельного диагностического значения не имеет и исследуется в комплексе с общей кислой фосфатазой и ее простатической фракцией. Повышение активности непростатической фракции кислой фосфатазы наблюдается при гиперфункции паращитовидной железы, новообразованиях костей, остеопорозе, раке легкого, тромбозах.

Общая антиоксидантная активность плазмы крови

Уровень общей антиоксидантной активности плазмы в норме 1,30—1,77 ммоль/л.

Свободные радикалы участвуют в патогенезе более чем 100 заболеваний человека — от ревматоидного артрита, гепатита, инфаркта миокарда и др. до СПИДа. Свободным радикалом является любая молекула, содержащая один или более неспаренных электронов, например супероксид (O_2^-), гидроксил ($\cdot OH$). Свободные радикалы — крайне активные молекулы, способные вызвать повреждение и гибель клеток. К типичным клеточным компонентам, повреждаемым свободными радикалами, относятся полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран, ферменты, белки мембраны клетки, транспортирующие ионы, и ДНК. Свободные радикалы постоянно образуются в тканях, главным образом при биохимических редокс-реакциях с участием кислорода. Эти реакции являются частью нормального метаболизма клеток: при фагоцитозе, как часть контролируемой воспалительной реакции; при воздействии на организм радиации, ультрафиолетового излучения, загрязнений окружающей среды, сигаретного дыма, гипероксии, при избыточной физической нагрузке и при ишемии. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые идут до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы. Свободные радикалы исчезают из организма при реакциях с другими радикалами, или, что наиболее важно, под действием **антиоксидантной системы**. Антиоксидантная система защищает ткани от губительного действия свободных радикалов. Три большие группы антиоксидантов входят в антиоксидантную систему.

Первичные антиоксиданты действуют путем предотвращения образования новых свободных радикалов. Например, супероксиддисмутаза (СОД) превращает супероксид (O_2^-) в перекись водорода, которая реакционно менее активна; глутатионпероксидаза (ГП) превращает перекись водорода и липидные пероксиды в безвредные молекулы до того, как они образуют свободные радикалы; металлосвязывающие белки (ферритин и церулоплазмин) ограничивают доступность Fe^{2+} , необходимого для образования гидроксила ($\cdot OH$).

Вторичные антиоксиданты захватывают свободные радикалы, предотвращая цепные реакции (витамины Е, С, бета-каротин, мочевиная кислота, билирубин и альбумин).

Третичные антиоксиданты восстанавливают молекулы, поврежденные свободными радикалами (ферменты, восстанавливающие ДНК, и метионин-сульфоксидредуктаза).

При развитии недостаточности одного или нескольких звеньев антиоксидантной системы ткани утрачивают защиту от действия свободных радикалов, что приводит к поврежде-

нию тканей и органов и развитию заболевания. Для оценки состояния антиоксидантной системы или общего антиоксидантного статуса организма определяют общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крови. Определение ОАА сыворотки крови помогает врачу решать следующие задачи:

- 1) выявлять лиц с повышенным риском развития таких заболеваний как рак, заболевания сердца, ревматоидный артрит, сахарный диабет, ретинопатия и старение. У таких людей обычно выявляют снижение ОАА плазмы. Профилактическое длительное применение у таких лиц антиоксидантов приводит к значительному снижению риска развития заболевания. 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 %;
- 2) обосновывать применение в комплексном лечении больного антиоксидантов. Снижение ОАА служит прямым показанием к назначению больному витамина Е, бета-каротина и др. У недоношенных детей снижена ОАА по сравнению с нормальными новорожденными, из-за чего они более чувствительны к повреждениям свободными радикалами. Это обуславливает развитие у них такой патологии, как ретинопатия, бронхопупмональная дисплазия, внутрижелудочные кровотечения, некротизирующий энтероколит. Назначение таким детям антиоксидантов позволяет предотвратить развитие многих из перечисленных осложнений, при этом следует воздержаться от применения в лечении кислородотерапии, которая способствует образованию свободных радикалов;
- 3) проводить мониторинг за течением заболевания и эффективностью применяемой терапии. ОАА снижена у больных с заболеваниями печени, бронхиальной астмой, хроническими обструктивными заболеваниями легких, ИБС, онкологическими заболеваниями и др. Эффективное лечение приводит к повышению или нормализации ОАА;
- 4) оценивать эффективность лечебного диетического, парентерального и зондового питания для выяснения того, какая пища наиболее полезна для повышения антиоксидантного статуса больного.

Глютатионпероксидаза (ГП) в крови

Уровень активности ГП в норме в эритроцитах 29,6—82,9 ЕД/г Нв.

Глютатионпероксидаза является одним из важнейших элементов антиоксидантной системы организма. Она превращает перекись водорода и липидные пероксиды в безвредные молекулы до того, как они образуют свободные радикалы. Этот фермент является селензависимым. Изменения концентрации селена в крови хорошо коррелируют с уровнем активности глютатионпероксидазы. Дефицит селена в организме снижает активность ГП, а введение селена активизирует ее. Снижение уровня этого фермента при некоторых заболеваниях во многом определяет динамику патологического процесса.

Активность ГП определяют в следующих случаях:

- 1) у больных, страдающих заболеваниями, связанными с недостаточностью ГП и селена;
- 2) у людей с повышенным риском селенового дефицита: в старческом возрасте, при плохом питании, курении, алкоголизме, стрессе, почечной недостаточности, болезни Крона, муковисцидозе, аутоиммунных заболеваниях, химиотерапии;
- 3) для определения антиоксидантного потенциала в целях оценки эффективности лечения;
- 4) в научных целях при изучении роли свободных радикалов в патогенезе заболеваний.

Активность ГП снижена у больных алкоголизмом, в результате чего снижается защита печеночных клеток от повреждающего действия алкоголя. Уровень ГП и селена в крови у таких больных возвращается к норме после абстиненции. Поэтому мониторинг активности ГП позволяет контролировать течение заболевания, вовремя назначать в комплексное лечение больного препараты селена.

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 у таких больных очень часто снижены активность ГП и содержание селена.

Активность ГП понижена у больных, находящихся на программном гемодиализе, что вызвано связанным с гемодиализом недостатком микроэлементов, в частности, селена.

С возрастом уровень активности ГП снижается. Этим можно объяснить увеличение частоты онкологических заболеваний и развитие атеросклероза. Мониторинг активности ГП через 1—5 лет позволяет эффективно проводить профилактическое лечение антиоксидантами.

Снижение активности ГП выявляется у больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, где свободным радикалам отводится ведущая роль в патогенезе их развития.

Супероксиддисмутаза (СОД) в эритроцитах

Уровень активности СОД в норме в эритроцитах 1092—1817 ЕД/г Нв.

Супероксиддисмутаза превращает супероксид в перекись водорода, т.е. 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 инфаркте миокарда фермент защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов при ишемии; уровень СОД в сыворотке крови при инфаркте миокарда высокий. Степень повышения СОД обратно пропорциональна деятельности левого желудочка, что используется как маркер для оценки повреждения миокарда и при мышечной дистрофии.

Уровень эритроцитарной СОД повышен у больных гепатитом, очень высок у больных с различными формами лейкемии. При анемии Фанкони уровень СОД в эритроцитах снижен, в то же время уровень СОД повышен при железodefицитной анемии и β -талассемии.

При синдроме Дауна избыток супероксиддисмутазы приводит к накоплению перекиси водорода в мозговой ткани. Подобное явление имеет место при старении, особенно раннем у больных с синдромом Дауна.

Высокий уровень СОД у септических больных является ранним маркером 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 снижается относительно нормы вследствие развития дефицита микроэлементов.

Уровень фермента в сперме связан с подвижностью сперматозоидов; снижение активности СОД приводит к нарушению подвижности сперматозоидов.

Эритроцитарная СОД бывает низкой при ревматоидном артрите; по ее уровню можно оценивать эффективность проводимого лечения. Назначение больным с ревматоидным артритом препаратов СОД приводит к ремиссии заболевания.

Уровень СОД снижен у больных с ослабленной иммунной системой, что делает таких больных более чувствительными к респираторным инфекциям с развитием пневмонии.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) в сыворотке

Уровень активности АПФ в норме в сыворотке 8—52 МЕ/л.

Ангиотензинпревращающий фермент представляет собой гликопротеид, который присутствует в основном в легких и в небольших количествах в щеточной каемке 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 вазодилатор брадикинин до неактивного пептида. Поэтому лекарственные препараты — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — являются эффективными для понижения давления у больных гипертонией, используются для предупреждения развития почечной недостаточности у больных сахарным диабетом, улучшения исходов больных инфарктом миокарда.

Повышение активности АПФ в сыворотке крови выявляется при саркоидозе, остром и хроническом бронхите, легочном фиброзе туберкулезной этиологии, профессиональных пневмокониозах, ревматоидном артрите, болезнях соединительной ткани, шейном лимфадените, болезни Гоше. Снижение активности может быть выявлено при хронических obstructивных заболеваниях легких, поздних стадиях рака легких и туберкулезе.

Активность АПФ исследуется главным образом для диагностики саркоидоза и оценки эффективности действия лекарственных препаратов — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Маркеры повреждения миокарда

В настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) представляется как динамический процесс, развитие которого происходит как во времени, так и в пространстве. В результате дефектов, возникающих в цитоплазматических мембранах миокардиоцитов, белки и ферменты, локализуемые в цитоплазме, поступают в кровь больного ИМ со скоростью, зависящей в первую очередь от размера молекул этих белков и ферментов. Изменение концентрации белков миокарда в сыворотке крови зависит также от скорости их элиминации из кровотока. Небольшие молекулы, например миоглобин, выводятся очень быстро, а большие, такие как ЛДГ, медленно. Поэтому содержание каждого белка при ИМ имеет свою кинетику.

Диагностика ИМ по-прежнему является сложной задачей. Особенно большие трудности вызывает диагностика инфаркта у пожилых пациентов, при повторных инфарктах, у лиц с сопутствующими заболеваниями. В настоящее время диагностика ИМ базируется на трех составляющих: 1) клинической картине; 2) изменениях на ЭКГ; 3) повышении уровня ферментов в крови (КК, ЛДГ и их изоферменты) [Алперт Дж., Френсис Г., 1994]. В случае трансмурального ИМ его диагностика обычно не вызывает больших затруднений (клиника, ЭКГ, гиперферментемия). Диагностика микроинфарктов миокарда, которые с терапевтической и прогностической точки зрения сравнимы по важности с трансмуральными, значительно затруднена. Чувствительность традиционных лабораторных тестов — определение АСТ, АЛТ, ЛДГ, КК, КК-МВ недостаточна из-за значительной вариации нормальных (референтных) величин и из-за короткого времени появления этих ферментов в крови и небольшого повышения их уровня. Аналогична ситуация с диагностикой нестабильной стенокардии. Диагностика ИМ по повышению уровня ферментов усложняется из-за сопутствующих заболеваний или повреждений скелетных мышц. Однако лабораторной диагностике — динамично развивающейся дисциплине медицины — с введением в клиническую практику таких маркеров ИМ, как тропонин Т и I удалось преодолеть эти трудности. В настоящее время лабораторным исследованиям отводится ведущая роль в диагностике ИМ. По изменениям уровня маркеров ИМ можно получить значительно более информативные данные для диагностики и для оценки эффективности проводимого лечения, чем с использованием других методов [Чазов Е.И., 1992].

Общая креатинкиназа (КК) в сыворотке

Уровень активности КК в норме 10—195 МЕ/л.

КК обратимо катализирует фосфорилирование креатина с помощью АДФ. Наиболее богата КК скелетная мускулатура, сердечная мышца, меньше ее в мозге, щитовидной железе, матке, легких. Наибольшее диагностическое значение имеют следующие изоферменты КК: КК-ММ (мышечный), КК-МВ (сердечный), КК-ВВ (мозговой). Повышение активности КК в сыворотке крови наблюдается из-за выхода фермента из клеток при их повреждении.

При ИМ поступление КК из сердечной мышцы в сыворотку опережает другие ферменты, поэтому определение КК нашло наиболее широкое применение в ранней диагностике инфаркта миокарда. Увеличение активности КК находят у 95—99 % больных ИМ [Захария Е.А. и др., 1989]. КК повышается уже через 2—4 ч после острого приступа, достигая максимума через 24—36 ч, превышая нормальные величины в 5—20 раз. Следует подчеркнуть, что уровень КК сравнительно быстро возвращается к норме (на 3—6-е сутки). Поэтому в случаях, когда определение КК не было выполнено в этот период после развития инфаркта, трудно рассчитывать на помощь этого показателя в диагностике. В то же время именно быстрота динамики КК делает определение этого фермента особенно ценным для распознавания повторных инфарктов, которые, не давая четких электрокардиографических изменений, могут вызывать повторный подъем активности КК (для выявления их рекомендуют повторные регулярные исследования). Исследование активности КК существенно важно при атипичном течении ИМ и отсутствии типичных электрокардиографических изменений, что наблюдается при блокаде пучка Гиса, при аритмиях, после терапии дигиталисом и в тех случаях, когда у больного уже был инфаркт. Изменения активности ферментов при остром инфаркте миокарда представлены в табл. 4.34.

Известно, что процесс некротизации сердечной мышцы является динамическим, и у 70—80 % больных инфарктом миокарда происходит распространение зоны инфаркта в первые 3—5 дней заболевания. Поэтому практически важной является возможность определе-

Т а б л и ц а 4.34. Изменение активности ферментов при остром инфаркте миокарда

Фермент	Начало увеличения активности, ч	Максимум увеличения активности, ч	Возвращение к норме, сут	Кратность увеличения, раз
АСТ	4—6	24—48	4—7	в 2—20
КК	2—4	24—36	3—6	в 3—30
ЛДГ	8—10	48—72	8—9	в 2—4

ния динамики процесса некротизации при инфаркте миокарда или его прекращения. А.И. Грицюк с соавт. (1989) предложили способ оценки процессов некротизации при инфаркте миокарда, который основан на серийном исследовании активности КК через равные промежутки времени. Затем определяют изменение активности КК в единицу времени и рассчитывают коэффициент скорости изменения активности КК (Кт) по формуле:

$$K_t = \frac{E_n - E_1}{E_1(t_n - t_1)}$$

где E_1 — исходная активность фермента; E_n — активность фермента в динамике; t_n — исходное время; t_1 — время исследования активности КК в динамике.

Известно, что граница коэффициента выведения КК из кровотока для больных инфарктом миокарда составляет $0,072 \pm 0,036 \text{ час}^{-1}$. Следовательно, при значениях Кт большем, чем $0,036 \text{ час}^{-1}$ определяют продолжающийся процесс некротизации при инфаркте миокарда, несмотря даже на снижение активности КК.

Исследование активности КК у больных с инфарктом миокарда надо проводить, как только появится такая возможность. Периодичность исследования КК в сыворотке в первые сутки — каждые 4 ч, на вторые сутки — через 6—8 ч, далее с более длительным интервалом [Яблчанский Н.И., Рудинский Н.Ф., 1986].

Повышение активности КК в крови не является специфическим для инфаркта миокарда. КК повышается в отдельных случаях при миокардитах, миокардиодистрофиях различного происхождения. Но ферментемия у этих больных умеренная и более длительная и обычно соответствует фазе максимальной активности процесса. Значительное повышение активности КК в сыворотке крови наблюдается при травматических повреждениях скелетной мускулатуры и заболеваниях мышечной системы. Так, при прогрессирующей мышечной дистрофии (миопатия) активность КК может увеличиваться в 50 и более раз по сравнению с нормой, что используется в качестве диагностического теста. Следует заметить, что при нейрогенных дистрофиях (миастения, нейральная мышечная атрофия, атаксия Фридрейха и др.) активность КК в крови чаще остается в пределах нормы. Для того чтобы дифференцировать ИМ от повреждения мышц, определяют отношение КК/АСТ. При ИМ это отношение меньше 10; если оно больше 10, то можно говорить о повреждении скелетной мускулатуры.

Высокая активность КК наблюдается при самых различных нарушениях ЦНС: шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, синдромах, вызываемых психотропными лекарствами. Активность КК возрастает после хирургических операций, причем способ и продолжительность анестезии отражается на послеоперационном уровне активности КК.

Необходимо учитывать, что повышение активности КК возможно при приеме алкоголя и после назначения препаратов, активирующих фермент (например, преднизолон).

Активность КК повышается при гипотиреозе; при тиреотоксикозе наблюдаются необычайно низкие значения активности КК.

МВ-фракция креатинкиназы (КК) в сыворотке

Уровень активности МВ-фракции КК в норме составляет 6 % от общей активности КК, или 0—24 МЕ/л.

Общая КК в сердечной мышце состоит из двух изоферментов: КК-ММ (около 60 % общей активности) и КК-МВ (около 40 % общей активности), КК-ВВ отсутствует. КК-МВ — димер, состоит из двух субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). Тем не менее МВ-фракция

не считается кардиоспецифической. Скелетные мышцы содержат до 3 % этой фракции. Повышение активности КК-МВ наиболее специфично для инфаркта миокарда. При инфаркте миокарда КК-МВ более 6 % общей КК, увеличение наблюдается уже через 4–8 ч после острого приступа, максимум достигается через 12–24 ч, на 3-и сутки активность изофермента возвращается к нормальным значениям при неосложненном течении инфаркта миокарда. При расширении зоны инфаркта активность КК-МВ повышена дольше, что позволяет диагностировать инфаркт пролонгированного и рецидивирующего течения. Максимум активности КК-МВ часто достигается раньше максимума активности общей КК. Величина повышения КК и КК-МВ соответствует величине пораженной 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 пораженной зоны. Активность МВ-фракции при ИМ колеблется от 6 до 25 %.

Проведенные исследования показали, что у 3 % людей обнаруживаются атипичные изоферменты КК. У этих лиц общая КК в норме, но повышена МВ-фракция, как при ИМ. Известны 2 типа макро-КК: тип 1 — у 2 % людей, тип 2 — у 1 %. Макро-КК, тип 1 обнаруживается у женщин пожилого возраста и не связан с каким-либо заболеванием. Этот изоэнзим может обнаруживаться годами. Образуется он путем формирования комплекса КК-МВ с иммуноглобулинами, прежде всего с IgG, затем с IgA. Макро-КК, тип 2 наблюдается при тяжелых заболеваниях (злокачественные опухоли, цирроз печени, тяжелая сердечная недостаточность). Если улучшается состояние больного, то активность КК снижается. Этот тип представляет собой агрегат олигомеров митохондриальной КК. Наличие макро-КК можно заподозрить, если процент МВ-фракции превышает 25 %. В отличие от ИМ динамическое наблюдение за КК- и МВ-фракцией показывает их незначительные изменения во времени, что абсолютно не свойственно инфаркту.

Присутствие в крови ВВ-фракции может симулировать увеличение МВ-фракции, вплоть до превышения уровня МВ-фракции над общей КК. КК-ВВ появляется при нарушении гематоэнцефалического барьера (после операций на мозге или при травме мозга). ВВ-фракция также появляется при серьезных повреждениях кишечника и после родов (особенно при кесаревом сечении).

Повышение общей КК- и МВ-фракции выявляются после операций и при диагностических нехирургических манипуляциях на сердце. Радиотерапия грудной области также может вызвать небольшую гиперферментемию. Тахикардия или сердечная недостаточность редко вызывает подъем активности КК и КК-МВ.

Повышение фракции КК-МВ в отдельных случаях наблюдается при миокардитах и миокардиодистрофиях различного течения (наиболее часто при миокардиодистрофии Дюшенена). При остром миокардите КК- и КК-МВ могут быть нормальными или сильно увеличенными, похожими на ИМ, в зависимости от характера повреждения миокарда.

Повреждение скелетной мускулатуры сопровождается значительным увеличением ММ-фракции, которая может «симулировать» повышение МВ-фракции.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением уровня активности КК и КК-МВ.

1. 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.

2. Дегенеративные и воспалительные повреждения:

- мышечная дистрофия;
- миозит (коллагенозы, вирусные инфекции, трихинеллез);
- миокардит.

3. Токсические поражения мышц:

- острое алкогольное отравление, белая горячка;
- экзогенная интоксикация (бромиды, барбитураты, угарный газ);
- тетания;
- лекарственные вещества (клофибрат, бронхолитики);
- токсический рабдомиолиз (героин, амфетамины);
- злокачественная гипертермия.

4. *Метаболические поражения мышц:*

- гипотиреоз;
- метаболический рабдомиолиз (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперосмолярные состояния);
- гликогеноз (тип V).

5. *Гипоксические поражения мышц:* шок, периферическая эмболия, гипотермия.

Очень высокая активность КК часто наблюдается при спазмах, гипоксии скелетных мышц, вызванной шоком, токсическим повреждением и очень редко генетическими нарушениями метаболизма гликогена или липидов.

МВ-фракция креатинкиназы (КК-МВ mass) в плазме

Концентрация КК-МВ mass в плазме в норме составляет менее 5 мкг/л [Bakker A.J. et al., 1994].

В настоящее время широко используется иммуноингибиторный анализ активности КК-МВ. Вместе с тем присутствие атипичных форм КК и активности аденилаткиназы (вследствие гемолиза эритроцитов) в сыворотке может приводить к ложноположительным результатам. Более того, активность КК-МВ в сыворотке редко увеличивается в первые 4–8 ч после приступа загрудинной боли, что ведет к снижению диагностической чувствительности данного метода исследования в раннем периоде ИМ. Вместо измерения активности КК-МВ в последнее время активно используют двухсайтовый иммуноэнзимометрический анализ, позволяющий измерять концентрацию изофермента КК-МВ mass. В основе метода определения концентрации КК-МВ mass лежит связывание антител с его М-субъединицей и других антител — с В-субъединицей. Чувствительность метода составляет 0,2 мкг/л.

Патологическое увеличение концентрации КК-МВ mass при ИМ в плазме крови происходит раньше (чаще в первые 2–4 ч), чем активности КК-МВ и активности КК. Среднее различие между первым увеличением концентрации КК-МВ mass и повышением активности КК и КК-МВ составляет 1 час. Пик всех маркеров наступает раньше у пациентов с ранней реперфузией в случаях инфаркта с Q зубцом на ЭКГ. Значительных различий во времени пика значений КК-МВ mass (происходит через 12–14 ч после приступа острых болей) и активности КК-МВ не выявлено. Уровень повышения концентрации КК-МВ mass в плазме при ИМ сильнее отличается от нормы, чем увеличение активности КК-МВ у тех же самых пациентов. Хотя степень увеличения (рассчитывается по отношению пикового значения к верхней границе нормы) КК-МВ mass по сравнению с активностью КК-МВ и КК-МВ mass по сравнению с активностью КК хорошо коррелируют, рост концентрации КК-МВ mass значительнее, чем двух других маркеров. Период увеличения концентрации КК-МВ mass в плазме крови при ИМ, который позволяет поставить диагноз по биохимическим маркерам (диагностическое окно), длиннее для КК-МВ mass, чем для активности КК-МВ, и составляет в среднем 69 ч [Maig J.M.D. et al., 1991]. Концентрация КК-МВ 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 %. Соответствующие значения для активности КК составляют 20–89 % и 59–83 %, а для активности КК-МВ — 16–87 % и 53–87 % [Bakker A.J. et al., 1994].

Определение концентрации КК-МВ mass — более чувствительный тест в диагностике инфарктов без Q зубца; при этом повышение КК-МВ mass больше коррелирует с повышением активности КК, чем КК-МВ.

У 17 % больных с нестабильной стенокардией A.J. Bakker с соавт. (1994) выявили повышение концентрации КК-МВ mass в плазме крови, причем у 5 % пациентов результаты были выше 12 мкг/л. Результаты определения активности КК и КК-МВ у 95 % этих больных были в пределах нормы. ЭКГ признана ишемической у 21 % пациентов, неопределенной в 29 % случаев и в 50 % — нормальной.

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 [By 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 уровня концентрации КК-МВ mass в плазме крови, производителями тест-систем рекомендуется 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

Содержание миоглобина в сыворотке в норме составляет у мужчин 22—66 мкг/л, у женщин — 21—49 мкг/л.

Миоглобин — гемсодержащий хромопротеид; представляет собой легкую 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 уровня в крови преходящее, наблюдается уже через 2—3 ч после появления боли при инфаркте миокарда и сохраняется 2—3 сут. Повышение уровня миоглобина в первые 2 ч выявляется у 50 %, к 3-му часу — у 92 %, к 5-му часу — у 100 % больных с ИМ [Титов В.Н. и др., 1991]. Уровень миоглобина при ИМ может повышаться в 4—10 раз и более. Степень повышения миоглобина в крови зависит от площади повреждения миокарда. Нормализация уровня миоглобина отмечается у больных с ИМ на 2—3-и сутки. При развитии осложнений ИМ (сердечная недостаточность) уровень миоглобина повышен более 3 сут. Повторные повышения уровня 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, может выявляться повышение уровня миоглобина в крови, однако степень этого повышения незначительна. У больных с ИМ наряду с миоглобинемией выявляется миоглобинурия (повышение миоглобина в моче), чего не наблюдается у больных с приступами стенокардии [Захария Е.А. и др., 1989]. Определение уровня миоглобина в крови наиболее важно для своевременного и надежного диагноза острого инфаркта миокарда. Наиболее целесообразно определять миоглобин в крови в первые сутки после приступа болей. Миоглобинемия выявляется у всех больных крупноочаговым ИМ, на ранних этапах болезни она предшествует изменениям уровня КК. Одновременное определение КК и миоглобина позволяет с наибольшей вероятностью установить диагноз мелкоочагового инфаркта миокарда.

Важное значение определение концентрации миоглобина имеет у больных с синдромом длительного сдавления, при обширных травмах мышц, наиболее частым осложнением которых является ОПН. ОПН развивается вследствие массивного отложения миоглобина в почечных клубочках.

Уровень миоглобина в крови увеличивается при тяжелом электрошоке, термических ожогах, вторичной токсической миоглобинурии (болезнь Хаффа), повреждении скелетных мышц, артериальной окклюзии с ишемией мышечной массы.

Тропонин Т в сыворотке

Содержание тропонина Т в сыворотке в норме 0—0,1 нг/мл.

Комплекс тропонина входит в состав сократительной системы мышечной клетки. Он образован тремя белками: тропонином Т, образующим связь с тропомиозином (м.м. 3700), тропонином I (м.м. 26 500), который может ингибировать АТФазную активность, и тропонином С (м.м. 18 000), обладающим значительным сродством к Ca^{2+} . Около 93 % тропонина Т содержится в сократительном аппарате миоцитов; эта фракция может быть предшественником для синтеза тропонинового комплекса и 7 % — в цитозоле. Тропонин Т из сердечной мышцы по аминокислотному составу и иммунным свойствам отличается от тропонина Т других мышц. В крови здоровых людей даже после чрезмерной физической нагрузки уровень тропонина Т не превышает 0,2—0,5 нг/мл, поэтому возрастание его выше указанного предела свидетельствует о поражении сердечной мышцы.

Для сравнения кинетики тропонина Т с другими маркерами ИМ мы приводим кинетику этих маркеров, представленную на рис. 4.6 и табл. 4.35. Миоглобин растворен в цитозоле,

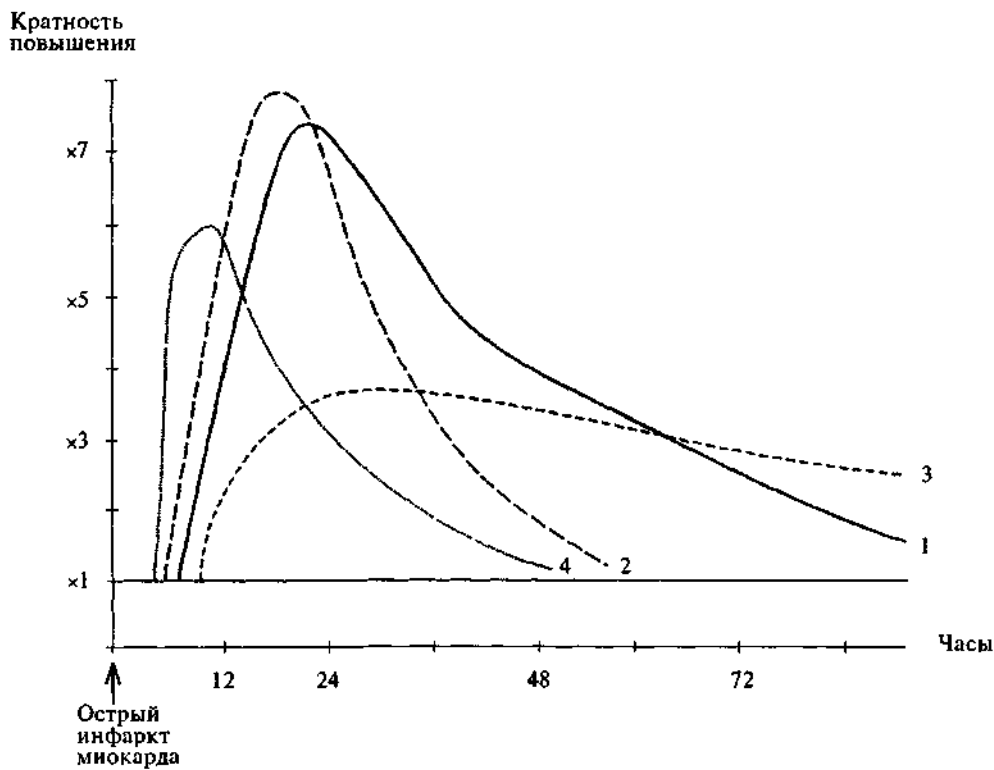


Рис. 4.6. Динамика ферментов у больных инфарктом миокарда.

1 — КК, 2 — КК-МВ, 3 — ЛДГ, 4 — миоглобин

поэтому он повышается в крови первым. Далее появляется КК и КК-МВ, но они довольно быстро исчезают из крови (в первые 1—2 дня). ЛДГ и ЛДГ1 появляются позднее и сохраняются дольше.

Кинетика тропонина Т при ИМ отличается от кинетики 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, в течение 5—7 дней наблюдается «плато», затем уровень тропонина Т постепенно снижается, однако остается повышенным до 10—20-го дня [Zabel M. et al., 1993]. Кинетика выделения тропонина Т при успешно проведенном тромболитическом лечении отличается от таковой при сохраняющейся окклюзии, что хорошо представлено на рис. 4.7. При успешно выполненном тромболитическом лечении выявляется два пика: первый — через 14 ч после возникновения ИМ, его величина значительно выше уровня второго пика, который соответствует 4-му дню острого ИМ. Быстрое выявление повышения тропонина Т в сыворотке наблюдается у больных с ранней реканализацией окклюзированной артерии за счет фибринолиза, т.е. концентрация тропонина Т в крови в первый день ИМ зависит от длительности окклюзии; чем скорее сосуд «открывается», тем сильнее будет выражено повышение тропонина Т. Возрастание концентрации тропонина Т (второй пик) говорит о прогрессивной протеолитической деградации контрактного аппарата и соответственно о необратимом некрозе миокарда. При длительной окклюзии высокий уровень тропонина Т в крови, наблюдаемый в течение 10 дней, объясняется продленным его выходом из зоны инфаркта (период полураспада тропонина Т составляет 12 мин).

При неосложненном течении ИМ концентрация тропонина Т снижается уже к 5—6-му дню, а к 7-му дню повышенные значения тропонина Т выявляются у 60 % больных [Maig J. et al., 1991].

Специфичность методов определения тропонина Т в крови при ИМ составляет 90—100 % и превосходит специфичность для КК, ЛДГ и миоглобина. В первые 2 ч от начала болевого приступа чувствительность методов определения тропонина Т составляет 33 %, через 4 ч — 50 %, после 10 ч — 100 %, на 7-й день — 84 % [Maig J. et al., 1991].

Чувствительность определения КК для диагностики ИМ ограничена, так как увеличение активности фермента относительно небольшое, держится недолго и может быть

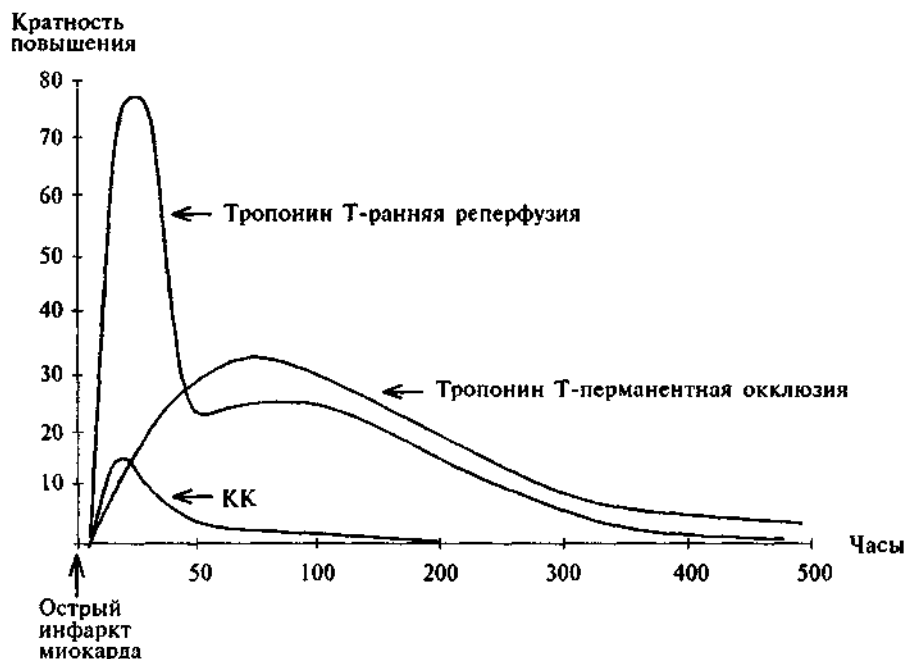


Рис. 4.7. Динамика концентрации тропонина Т и МВ-КК при остром инфаркте миокарда

искаженным вследствие незнания нормального его уровня у данного пациента. Хотя повышение активности ЛДГ у больных с ИМ держится дольше, но величина подъема ее активности менее выражена. Определению активности КК, миоглобина и ЛДГ при диагностике ИМ мешает то, что эти показатели могут повышаться также при повреждении скелетной мускулатуры.

Т а б л и ц а 4.35. Динамика изменений маркеров острого инфаркта миокарда

Исследуемый 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	» 8
ЛДГ1	8—10	30—72	7—20	» 8
Миоглобин	0,5—2	6—12	2—3	» 20
Тропонин Т	3,5—10	12—18 (и 3—5-й день)	7—20	» 400

Концентрация тропонина Т увеличивается после начала ИМ значительно больше, чем 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 очага ИМ. При крупноочаговом или трансмуральном ИМ после тромболитика уровень тропонина Т может повышаться максимально в 400 раз, а у больных с ИМ без зубца Q — только в 37 раз [Katus H.A. et al., 1991]. Время существования высоких концентраций тропонина Т в сыворотке крови также значительно дольше, чем КК и ЛДГ. Этот 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 выявления повышения фермента или белка при патологических изменениях) для тропонина Т увеличивается в 4 раза по сравнению с КК и в 2 раза по сравнению с ЛДГ. Интервал абсолютной диагностической чувствительности при остром инфаркте миокарда для тропонина Т составляет 125—129 ч, для КК и ЛДГ — 22 и 70 ч соответственно.

Уровень тропонина Т в крови может быть использован для оценки величины некроза миокарда. Его пиковый уровень строго обратно пропорционален индексу подвижности стенки, фракции выброса левого желудочка, измеренным с помощью двухмерной эхокардиографии и контрастной вентрикулографии.

Повышение тропонина Т выявляется у 40 % больных с нестабильной стенокардией [Katus H.A. et al., 1989]. Его уровень повышается только у больных с нестабильной стенокардией III класса по E. Braunwald, причем это повышение происходит в пределах 0,55–3,1 нг/мл и может быть кратковременным или длительным. Наиболее часто содержание тропонина Т повышается у больных с изменениями конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, особенно переходящими изменениями сегмента ST, которые являются предвестниками неблагоприятного исхода у больных с нестабильной стенокардией. Стабильно повышенные значения тропонина Т у больных с нестабильной стенокардией свидетельствуют о том, что у больного имели место микроинфаркты.

Концентрация тропонина Т в сыворотке крови в первый день после появления болей четко зависит от кровотока в зоне инфаркта. Это раннее вымывание тропонина Т обычно прекращается через 32 ч после начала болей. Зависимость его выхода из очага повреждения миокарда от перфузии может быть довольно четко определена по отношению максимальной концентрации тропонина Т в сыворотке в первый день ИМ к его концентрации через 32 ч. Это отношение не зависит от величины инфаркта и позволяет всех больных, у которых успешная реканализация произошла менее чем за 6 ч от начала болей, расценивать как больных с успешной реперфузией. Вместо измерения индивидуального максимума повышения тропонина Т в первые сутки ИМ можно условно принять за максимум повышения его уровень через 14 ч с начала болей. Если отношение концентрации тропонина Т через 14 ч к его концентрации через 32 ч после начала болей больше 1, это является достоверным доказательством того, что ранняя реканализация окклюзированной артерии произошла успешно.

Отношение концентрации тропонина Т через 14 ч после болевого приступа к его концентрации через 32 ч является надежным индикатором успешной тромболитической терапии. При эффективной тромболитической терапии это отношение больше 1. Для определения срока наступления реперфузии по соотношению концентраций тропонина Т через 14 и 32 ч при тромболитической терапии разработан график (рис. 4.8.) [Katus H.A. et al., 1989].

Например, если отношение концентрации тропонина Т в сыворотке через 14 ч к его концентрации через 32 ч равно 2,2, то реперфузия наступила в начале 6-го часа после предпринятой тромболитической терапии. Если при тромболитической терапии реперфузия не наступает, то соотношение концентраций тропонина Т через 14 и 32 ч меньше 1, и можно говорить о неэффективности проводимого лечения.

В настоящее время надежным показателем результатов тромболитической терапии является коронарная ангиография. Но этот метод инвазивный, дорогой, выполняется не во всех клиниках и связан со значительной долей риска для пациента. Метод позволяет исследовать только крупные сосуды. Кинетика тропонина Т дает возможность исследовать капиллярное

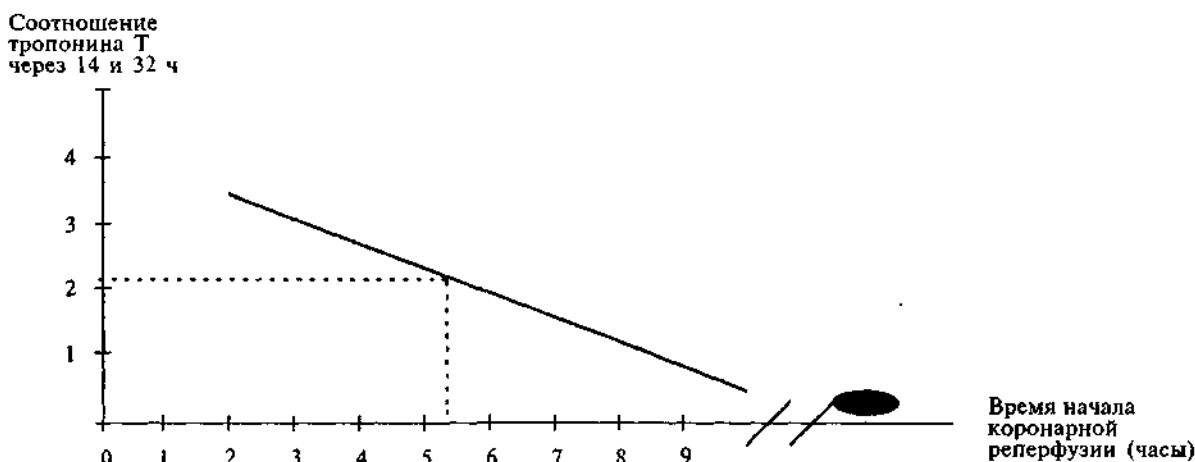


Рис. 4.8. Зависимость выхода тропонина Т в кровь от протяженности ишемии.

● — знак, обозначающий группу больных с ненаступившей реперфузией.

кровообращение сердечной мышцы. Поэтому исследование тропонина Т может служить дополнительным тестом к ангиографии при оценке результатов тромболитической терапии.

Уровень тропонина Т в сыворотке повышается у больных после операций на сердце. При пересадке сердца концентрация тропонина Т увеличивается до 3—5 нг/мл, причем повышенные его значения могут сохраняться 70—90 дней.

Некоронарогенные заболевания сердечной мышцы (миокардиты, травма сердца) также могут сопровождаться повышением уровня тропонина Т в крови, однако динамика изменения, характерная для ИМ, отсутствует.

Повышение его уровня возможно при острой алкогольной интоксикации, но при хронической интоксикации этого не наблюдается.

Слегка повышенные величины тропонина Т в сыворотке могут обнаруживаться у 15 % пациентов с выраженным повреждением скелетных мышц, в то время как КК-МВ нарастает у 50 % таких больных, поэтому тропонин Т можно рассматривать как высокоспецифичный маркер ИМ даже на фоне повреждения скелетной мускулатуры.

Ложноположительные результаты при определении уровня тропонина Т в сыворотке могут быть получены у больных со значительными увеличениями концентрации иммуноглобулинов в крови и хронической почечной недостаточностью.

Показания к определению тропонина Т:

- острый инфаркт миокарда. Тропонин Т — ранний маркер острого ИМ, особенно когда есть причины к неспецифическому повышению КК и КК-МВ;
- подострый ИМ. Тропонин Т — идеальный поздний маркер для диагностики подострого ИМ у пациентов, которые только что поступили в клинику в поздней фазе инфаркта, с нехарактерными симптомами и уже нормализованными показателями КК и КК-МВ;
- диагностика микроинфаркта и исключение некроза миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией;
- мониторинг результатов тромболитической терапии. Определение соотношения концентрации тропонина Т в сыворотке через 14 ч и 32 ч после появления болей;
- неинвазивное определение величины инфаркта;
- «немой» инфаркт миокарда перед хирургическим вмешательством. Инфаркт миокарда вокруг операционной раны при операции на сердце.

Тропонин I в сыворотке

Содержание тропонина I в сыворотке в норме 0—0,5 нг/мл.

Тропонин I — структурный белок тропонинового комплекса мышц с мол. массой 26 500 Да. Тропонин I, как и тропонин Т, в сердечной и скелетных мышцах значительно отличаются по своей аминокислотной последовательности. Это позволило создать диагностические наборы для кардиальных изоформ указанных тропонинов. Для тропонина I различия в последовательности аминокислот между сердечной и скелетной изоформами составляют около 40 %. Тропонин I и тропонин Т являются компонентами сократительного аппарата и поэтому структурно связанными белками кардиомиоцитов, тогда как растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро вымываются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата кардиомиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение уровня тропонинов определяется до 8—10 дней после начала ИМ. Тропонин I является высокоспецифичным маркером ИМ. Повышение уровня тропонина I в крови отмечается через 4—6 ч после острого приступа (у 50 % больных), достигает максимума на 2-й день и приходит к норме между 6-ми и 8-ми сутками. Средние значения тропонина I в крови на 2-й день ИМ составляют 80—100 нг/мл. При оценке результатов исследования тропонина I необходимо помнить, что дифференциальный диагноз между ИМ и не инфарктом возможен при концентрации тропонина I около 2,5 нг/мл [Hegntr N. et al., 1997]. Его уровень повышается у больных с нестабильной стенокардией при развитии микронекрозов. При стабильной стенокардии повышения содержания тропонина I не отмечается. Значения концентрации тропонина I в сыворотке около 2,0 нг/мл должны рассматриваться как показатель клинического прогноза у больных со стенокардией. Концентрации выше 2,0 нг/мл имеют высокое прогностическое значение в отношении развития ИМ и смерти, что позволяет оценивать степень риска у пациентов со стенокардией.

В отличие от тропонина Т уровень тропонина I не повышается у больных с почечной недостаточностью, при массивных повреждениях и заболеваниях мышц. Различия в структуре, функции и динамике изменений тропонинов при ИМ представлены в табл. 4.37.

Т а б л и ц а 4.37. Структура, функции и динамика изменений уровня тропонинов Т и I у больных ИМ [Mair J. et al., 1996]

Тропонин I	Тропонин T
Существует в 3 изоформах с уникальными структурами: в медленных скелетных мышцах, в быстрых скелетных мышцах, в миокарде. Разница по аминокислотному составу между изоформами миокарда и скелетных мышц — до 40 %	Существует в различных изоформах с уникальными структурами: в медленных скелетных мышцах, в быстрых скелетных мышцах, в миокарде. Разница по аминокислотному составу между изоформами миокарда и скелетных мышц — 6—11 %
Ингибитор АТФ-азной активности актомиозина	Связывает тропониновый комплекс с тропомиозином
Не экспрессируется в скелетных мышцах ни на одной из стадий онтогенеза	Экспрессируется в скелетных мышцах плода, при регенерации скелетных мышц, у пациентов с дерматомиозитом
Увеличение концентрации при ИМ отмечается через 4—10 ч, достигает максимума на 2-е сутки, нормализуется на 7-е сутки	Увеличение концентрации при ИМ отмечается через 4—10 ч, достигает максимума на 3—5-е сутки, нормализуется на 10—14-е сутки

При назначении исследования тропонинов у больных ИМ следует придерживаться следующего стандартного подхода для взятия крови на исследование:

- ▲ взятие крови при поступлении в стационар;
- ▲ через 4 ч;
- ▲ через 8 ч;
- ▲ в дальнейшем ежедневно в течение 8—10 дней для контроля лечения и определения прогноза заболевания.

Изофермент ЛДГ-1 в сыворотке

Активность ЛДГ-1 в норме составляет 15—25 % общей активности ЛДГ.

Изоферменты ЛДГ содержатся в тканях в строго определенном процентном соотношении, т.е. 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 пораженном органе. В норме в сыворотке крови имеется следующее соотношение изоферментов: ЛДГ1 — 15—25 % общей активности ЛДГ, ЛДГ2 — 30—40 %, ЛДГ3 — 20—25 %, ЛДГ4 — 10—15 %, ЛДГ5 — 5—15 % [Комаров Ф.И. и др., 1981].

Определение активности ЛДГ1 используется в клинической практике главным образом в диагностике инфаркта миокарда.

У больных с острым инфарктом миокарда в сыворотке крови резко повышается активность ЛДГ1 и отчасти ЛДГ2. Динамика начала подъема активности ЛДГ1 совпадает с таковой для общей ЛДГ, однако продолжительность повышения активности ЛДГ1 более длительная — 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 уровень изоферментов ЛДГ1, ЛДГ2, ЛДГ3 и снижается — ЛДГ4, ЛДГ5. Степень снижения ЛДГ4 и ЛДГ5 при миопатии коррелирует с тяжестью заболевания.

У больных острыми лейкозами отмечается отчетливое повышение активности изоферментов ЛДГ2 и ЛДГ3. При опухолевых заболеваниях соотношение ЛДГ5/ЛДГ1 всегда выше 1. Опухолевые ткани отличаются значительной активностью изоферментов ЛДГ3, ЛДГ4, ЛДГ5 [Комаров Ф.И. и др., 1981].

Маркеры повреждения мозговой ткани

Белок S-100 в сыворотке

Содержание белка S-100 в сыворотке крови в норме менее 0,2 мкг/л; в СМЖ — менее 5 мкг/л.

S-100 является специфическим белком астроцитарной глии, способным связывать кальций, с мол. массой 21 000 Да. Белок впервые был идентифицирован в 1965 г. В.В. Моогге и получил свое название благодаря растворимости в 100 % сульфате аммония. Он состоит из двух субъединиц — α и β . S-100 ($\beta\beta$) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках (леммоцитах), S-100 ($\alpha\beta$) — в глиальных клетках, S-100 ($\alpha\alpha$) — в поперечнополосатых мышцах, печени и почках. Белок метаболизируется почками, его время биологической полужизни составляет 2 ч. Астроглиальные клетки — это наиболее многочисленные клетки в мозговой ткани. Они образуют трехмерную сеть, которая является опорным каркасом для нейронов. Коммерчески доступные наборы позволяют определять формы белка S-100 ($\beta\beta$) и S-100 ($\alpha\beta$), т.е. пригодны для диагностики поражения мозговой ткани. В последние годы определение этого белка все более активно используется в клинике в качестве маркера повреждения мозговой ткани при нарушениях мозгового кровообращения. У больных с кровоизлиянием в мозг пик концентрации S-100 в сыворотке крови и СМЖ наблюдается уже в первые сутки заболевания, при ишемическом инсульте этот пик приходится на 3-и сутки [Kim J.S. et al., 1996]. Уровень повышения концентрации коррелирует с объемом поражения мозга. Так, К. Fassbender и соавт. (1997) отмечают, что уровень S-100 в сыворотке крови у больных ишемическим инсультом при объеме поражения мозга более 5 см³ был значительно выше, чем при объеме поражения менее 5 см³, и концентрация белка коррелировала с тяжестью неврологических нарушений. При ишемическом инсульте наибольшее повышение S-100 выявляется у больных с кортикальными поражениями мозга. Субкортикальные поражения сопровождаются менее значительными повышениями концентрации белка как в сыворотке крови, так и в СМЖ.

Белок S-100 высвобождается в кровь у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Пик концентрации приходится на окончание экстракорпоральной циркуляции и затем уменьшается в неосложненных случаях. У пациентов с мозговыми осложнениями выход белка продолжается и в послеоперационном периоде. Уровень S-100 более 0,5 мкг/л через 2 дня после операции на сердце указывает на наличие у пациента неврологических осложнений [Johnsson P., 1996].

Повышение белка S-100 в сыворотке крови и СМЖ при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. Е. Postler и соавт. (1997) показали, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют белки семейства S-100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более чем 3 дня после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер ее повреждения.

ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

Калий в сыворотке

Содержание калия в сыворотке в норме 3,5—5,0 ммоль/л (мэкв/л).

В организме здорового человека с массой тела около 70 кг содержится 3150 ммоль калия (45 ммоль/кг у мужчин и около 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 [Рябов Г.А., 1979]. Почти столько же выделяется с мочой и лишь немного (около 2 %) выводится с каловыми массами. В норме почка выделяет калий со скоростью до 6 ммоль/кг/сут. Концентрация калия в сыворотке — показатель его общего содержания в организме, однако на его распределение между клетками и внеклеточной жидкостью могут влиять различные факторы (нарушение кислотно-основного состояния, повышение внеклеточной осмолярности, дефицит инсулина). Так, при сдвиге рН на 0,1 следует ожидать изменения концентрации калия на 0,1—0,7 ммоль/л в противоположном направлении.

Калий играет важную роль в физиологических процессах сокращения мышц, в функциональной деятельности сердца, в проведении нервных импульсов, ферментных процессах и в обмене веществ.

В оценке состояния электролитного баланса имеют значение лишь очень низкие и очень высокие показатели калия, выходящие за рамки нормы. В клинических условиях к гипокалиемии относят концентрацию калия ниже 3,5 ммоль/л, а к гиперкалиемии — выше 5,0 ммоль/л. Надежность этих показателей как критериев калиемии значительно повышается, если выявляется их многократная повторяемость.

Гипокалиемия

При нормальном рН крови нормальная концентрация калия в сыворотке может скрывать фактически существующий общий дефицит его в организме вплоть до 200 ммоль. Снижение сывороточной концентрации калия на каждый 1 ммоль/л соответствует, как правило, общему дефициту на уровне примерно 350 ммоль. Концентрация калия в сыворотке ниже 2 ммоль/л указывает на общий его дефицит в организме, превышающий 1000 ммоль. К гипокалиемии приводят следующие ситуации:

- потеря желудочно-кишечных жидкостей и сопутствующая потеря хлоридов, углубляющая метаболический алкалоз;
- длительное лечение осмотическими диуретиками или салуретиками (маннитол, мочевины, фуросемид), а также диабетическая глюкозурия;
- стрессовые состояния, сопровождающиеся повышенной адреналовой активностью, болезнь Кушинга;
- уменьшение потребления калия в послеоперационном и посттравматическом периодах 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 тяжелым хроническим заболеванием и усиленный послеоперационным периодом;
- длительное применение стероидных препаратов;
- дилуционная гипокалиемия в фазе регидратации после острой или хронической дегидратации;
- хроническая почечная недостаточность;
- синдром Бартера;
- низкорениновый гиперальдостеронизм.

В основе всех приведенных 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. Основным механизмом гипокалиемии является повышенная потеря калия.

Существует два главных пути потери калия — желудочно-кишечный тракт и почки (гипокалиемия «истощения»). Кишечные и желчные свищи, а также обширные ожоги — это два второстепенных канала потерь калия. Наиболее массивные потери происходят при многократной рвоте (вот почему часто у больных с ОПН нет гиперкалиемии), кишечной непроходимости, а также при всех заболеваниях, сопровождающихся диареей.

Основными причинами усиленного перехода калия из внеклеточного пространства внутрь клетки является лечение инсулином или наличие инсулиномы, тиреотоксикоза, алкалоза.

Гипокалиемия, связанная с алкалозом, обусловлена, во-первых, переходом калия из внеклеточной жидкости (плазмы) во внутриклеточную в обмен на ионы водорода для снижения рН крови; во-вторых, усиленной экскрецией калия с мочой, при этом происходит потеря калия, а ионы водорода реабсорбируются для «борьбы» с алкалозом.

Сниженное потребление калия встречается у пациентов с пониженным питанием (лица, страдающих алкоголизмом, пациенты с анорексией нервного происхождения), а также при длительном внутривенном введении безкалийевых растворов.

Симптомы недостаточности калия у человека — тошнота, рвота, мышечная слабость (в том числе слабость дыхательной мускулатуры — поверхностное дыхание), атония кишечника и мочевого пузыря, сердечная слабость. При концентрации калия в сыворотке крови ниже 3 ммоль/л на ЭКГ отмечаются изменения, свидетельствующие о нарушении и ослаблении возбудимости и проводимости в сердечной мышце. В ряде случаев зависимости между

уровнем калия в крови и возникновением таких серьезных последствий, как нарушение ритма сердца, не обнаруживается.

Однако гипокалиемия не является единственной причиной нарушения ритма сердца. В большинстве случаев она играет способствующую роль в развитии аритмий при различных поражениях миокарда. Нарушения функции почек и электролитного баланса при гипокалиемии включают метаболический алкалоз, снижение концентрационной функции почек с полиурией и полидипсией, клубочковой фильтрации, толерантности к глюкозе.

Гиперкалиемия

К гиперкалиемии могут привести:

- острая и хроническая почечная недостаточность нефротического и нефросклеротического происхождения, а также окклюзия почечных сосудов вследствие понижения экскреции калия почками;
- острая дегидратация;
- обширные травмы, ожоги или крупные операции, усиленные предшествующими тяжелыми заболеваниями;
- тяжелый 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;
- развитие гиперкалиемии возможно при назначении калийсберегающих диуретиков, например триамтерена (птерофена), спиронолактона (верошпирона).

В основе приведенных причин гиперкалиемии лежат три основных механизма: усиленное потребление калия, переход калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство и сниженная его потеря.

Усиленное потребление калия обычно только способствует развитию гиперкалиемии. Наиболее часто это носит ятрогенный характер и встречается у пациентов, получающих внутривенные вливания растворов с высоким содержанием калия, и/или у пациентов с нарушениями функции почек. К этой группе причин относятся диета с высоким содержанием калия, бесконтрольное применение калиевой соли пенициллина в больших дозах, переливание длительно хранившейся крови.

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 препаратов дигиталиса.

Потери калия уменьшаются при почечной недостаточности, гипоальдостеронизме, приеме диуретиков, блокирующих секрецию калия дистальными канальцами и при первичных дефектах тубулярной секреции калия почками. Особенно высокое содержание калия наблюдается 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, при синдроме длительного сдавления — повреждениями мышечной ткани. При этом содержание калия может достигать 7,0—9,7 ммоль/л. Важное значение в клинической практике имеет динамика повышения калия в крови у больных с ОПН. В неосложненных случаях ОПН концентрация калия в плазме крови возрастает на 0,3—0,5 ммоль/л в сутки, после травмы или сложной операции — на 1—2 ммоль/л в сутки, однако может наблюдаться и очень быстрый его подъем на 1—2 ммоль/л. Поэтому контроль за динамикой калиемии у больных с ОПН имеет большое значение и должен проводиться не реже 1 раза в сутки, а в осложненных случаях — чаще.

Гиперкалиемия клинически проявляется парестезиями, сердечными аритмиями. Угрожающими симптомами калиевой интоксикации являются коллапс, брадикардия, помрачение сознания. Изменения на ЭКГ наступают 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 уровня калия в сыворотке постепенно меняется характер ЭКГ. Сначала появляются высокие заостренные зубцы *T*. Затем развиваются депрессия сегмента *ST*, атрио-

вентрикулярная блокада I степени и расширение комплекса *QRS*. Наконец, дальнейшее расширение комплекса *QRS* и слияние его с зубцом *T* образуют двухфазную кривую, указывающую на приближающуюся асистолию желудочков. Скорость таких изменений непредсказуема, и от начальных изменений ЭКГ до опасных нарушений проводимости или аритмий иногда проходят считанные минуты. Изменения ЭКГ выражены в большей степени, если гиперкалиемия сопровождается гипонатриемией, гипокальциемией, гипермагниемией и ацидозом.

Натрий в сыворотке

Содержание натрия в сыворотке в норме составляет 135—145 ммоль/л (мэкв/л).

В организме здорового человека с массой тела около 70 кг содержится около 3500 ммоль, или 150 г натрия. Около 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 является основным катионом 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 систем и способность тканевых коллоидов к «набуханию».

Натрий экскретируется почками (с мочой), желудочно-кишечным трактом (с калом) и кожей (с потом). Выделение натрия почками колеблется в большом диапазоне: от 1 до 150 ммоль за 24 ч. С калом теряется от 1 до 10 ммоль/сут. Концентрация натрия в поте составляет 15—70 ммоль/л.

Почечный механизм регуляции натрия — самый важный фактор в поддержании концентрации натрия в плазме. 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. Эти состояния могут требовать неотложной помощи (о механизмах регуляции обмена натрия и воды см. главу 9).

Гипонатриемия

Гипонатриемия — состояние, при котором концентрация натрия в плазме крови ниже 135 ммоль/л. Различают четыре вида гипонатриемии:

- гипонатриемия разбавления;
- гипонатриемия истощения;
- гипонатриемия депонирования;
- ложная, или псевдогипонатриемия.

Гипонатриемия разбавления является следствием избыточного накопления воды в организме. Избыток воды в организме превышает избыток натрия при следующих состояниях.

- Цирроз печени с асцитом.
- Нефротический синдром.
- Недостаточное питание, что часто бывает при соблюдении бессолевой диеты.
- Избыточное внутривенное введение гипотонических растворов.
- Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).
- Неконтролируемый сахарный диабет.

Основная причина гипонатриемии разбавления — синдром неадекватной секреции АДГ. Избыток воды в организме никогда не является результатом избыточного потребления воды 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. Секреция АДГ неадекватна, когда, несмотря на то что плазма гипотонична, осмолярность плазмы составляет 280 мосм/л, а секреция АДГ продолжается.

Основными лабораторными признаками синдрома неадекватной секреции АДГ являются:

- гипонатриемия, с соответствующей гипоосмолярностью плазмы;
- продолжающаяся экскреция натрия почками;
- гиперосмолярность мочи;
- отсутствие других причин для уменьшенного разбавления мочи;
- увеличение концентрации натрия и осмолярности плазмы после ограничения приема воды.

Причины неадекватной секреции АДГ.

I. Усиленная секреция АДГ (гипоталамическая, вторичная по отношению к «региональной» гиповолемии):

- 1) астма;
- 2) пневмоторакс;
- 3) бактериальная или вирусная пневмония;
- 4) искусственная вентиляция легких с положительным давлением;
- 5) хронические обструктивные заболевания легких;
- 6) заболевания спинного мозга или периферических нервов.

II. Усиленная секреция АДГ гипоталамусом при отсутствии соответствующих осмотических или объемных стимулов:

- 1) поражения центральной нервной системы (внутричерепные кровоизлияния, гидроцефалия, перелом основания черепа, асфиксия, опухоли мозга, тромбоз сосудов головного мозга, менингит, энцефалит, судороги, острые психозы);
- 2) гипотиреоз;
- 3) стресс;
- 4) анестезия или хирургический стресс;
- 5) прием лекарственных препаратов (морфин, барбитураты, циклофосфамид, винкристин, карбамазепам).

III. Эктопическая, автономная секреция АДГ:

- 1) бронхогенная карцинома;
- 2) лимфосаркома;
- 3) дуоденальная аденокарцинома;
- 4) легочной туберкулез;
- 5) абсцесс легких.

Синдром неадекватной секреции АДГ может быть вызван «восприятием» сниженного объема циркулирующей крови (ОЦК) рецепторами предсердия при отсутствии действительно уменьшения объема крови. Гемодинамические факторы оказывают выраженное регуляторное влияние на выход АДГ. Падение среднего артериального давления и/или «эффективного» объема плазмы менее чем на 10 % может быть обнаружено барорецепторами, расположенными в клетках левого предсердия и в меньшей степени в каротидном синусе. По мультисинаптическому афферентному пути нейроимпульсы от «растянутых» барорецепторов передают информацию нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, которые стимулируют выход АДГ. Сниженный возврат крови к сердцу с перераспределением крови внутри сосудистой системы (без уменьшения ОЦК) возможен при заболеваниях, относящихся к первой группе причин неадекватной секреции АДГ. Развивающаяся при перечисленных состояниях региональная гиповолемия «чувствуется» рецепторами предсердия, что приводит к стимуляции секреции АДГ, избыточной по отношению к реальным ОЦК и осмолярности.

Избыточная секреция АДГ может быть вызвана гипоталамусом при отсутствии объемных или осмотических стимулов, рядом заболеваний, включенных во вторую группу причин неадекватной секреции АДГ. Синдром может возникнуть также при автономной секреции АДГ клетками опухоли или даже немалигнизированной легочной тканью.

Клиницист нередко испытывает затруднение при установлении характера гипонатриемии, поэтому всегда следует иметь в виду, что гипонатриемия чаще бывает показателем избытка воды во внеклеточном пространстве, чем истинного дефицита натрия. Содержание натрия в сыворотке тесно коррелирует с содержанием воды во внеклеточном пространстве: при избытке натрия организм задерживает воду, при недостатке — выводит ее излишки. В норме гипонатриемия и как следствие гипоосмолярность приводят к угнетению секреции АДГ в гипоталамусе. Вода из организма выводится с мочой, что стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками, который задерживает натрий в организме. В результате происхо-

дит нормализация баланса натрия и воды. Однако если пациенту с гипоосмолярностью на фоне неадекватной секреции АДГ проводится активная инфузионная терапия гипотонической жидкостью (для восстановления ОЦК), то стимуляции секреции альдостерона не происходит, и натрий будет теряться с мочой, несмотря на истощение его резервов в организме и гипонатриемию (гипоосмолярность). В конечном итоге внутривенные вливания восстанавливают ОЦК, но при этом из-за гипоосмолярности происходит чрезмерная гидратация клеток. Поэтому гипонатриемия — довольно частое явление в послеоперационном периоде (следствие неадекватной инфузионной терапии). При нормальной функции почек это не приводит к серьезным последствиям, так как после прекращения внутривенных инфузий указанные механизмы быстро нормализуют баланс натрия и воды.

Гипонатриемия истощения может быть разделена на два вида: с избыточной потерей натрия с мочой и непочечной потерей натрия. Среди основных причин гипонатриемии истощения, связанной с потерей через почки, выделяют следующие.

I. Форсированный диурез:

- прием диуретиков;
- сахарный диабет с глюкозурией;
- гиперкальциурия;
- введение контрастных веществ при рентгенологических исследованиях.

II. Заболевания почек:

- хроническая почечная недостаточность;
- острый и хронический пиелонефрит;
- обтурация мочевыводящих путей;
- поликистоз почек;
- канальцевый ацидоз;
- применение антибиотиков группы аминогликозидов (гентамицин).

III. Недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона).

Непочечная потеря натрия связана с болезнями желудочно-кишечного тракта (рвота, фистула тонкого кишечника, илеостома, билиарная фистула, хроническая диарея и др.). Избыточные потери натрия через кожу включают потери при обильном потении, например при работе в жарких помещениях, в жарком климате (особенно у неакклиматизированных людей), при замедленном заживлении ожогов.

В период острой фазы потерь натрия его концентрация в плазме крови существенно не изменяется. Это происходит из-за того, что потери натрия сопровождаются потерей воды. Такая потеря натрия может происходить и через почки, и через желудочно-кишечный тракт, и через кожу. Хроническая фаза продолжающейся потери натрия приводит к снижению концентрации натрия в плазме крови.

Гипонатриемия депонирования связана с накоплением натрия в жидкостях полостей организма (например, в случаях массивного выпота в плевре, быстрого развития асцита, формирования забрюшинного выпота при травмах).

Ложная гипонатриемия, или псевдогипонатриемия, возможна в том случае, если концентрация натрия в плазме не уменьшена, но при исследовании была допущена ошибка. Это может произойти при высокой гиперлипидемии, гиперпротеинемии и гипергликемии в крови. В таких ситуациях вода плазмы оказывается «вытесненной» липидами, белками или глюкозой. Поэтому для правильного определения концентрации натрия в плазме лучше применять ионоселективные анализаторы, которые более точно отражают реальную концентрацию натрия.

Клинические проявления гипонатриемии — апатия, потеря аппетита, тахикардия, гипотензия, нарушение рефлексов, коллапс с потерей сознания. При общем дефиците натрия, составляющем около 450 ммоль/л (что соответствует дефициту примерно 3 л внеклеточной жидкости), отмечаются сухой морщинистый язык, спадение шейных вен, тахикардия, анорексия, повышение гематокрита; выведение натрия с мочой становится меньше 40 ммоль/л, содержание натрия в сыворотке остается нормальным. Жажды у таких больных, как правило, не наблюдается. Нарастание дефицита натрия приводит к снижению гематокрита и развитию олигурии на фоне гипотензии, наблюдается некоторое снижение натрия в сыворотке. 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 проявления нарушений сознания усиливаются и пациент впадает в кому. Если это состояние своевременно не корректируется, развивается гиповолемический шок и наступает смерть.

Гипернатриемия

Гипернатриемия всегда сопряжена с гиперосмолярностью. Когда осмолярность плазмы становится выше 290 мосм/л, наблюдается линейное увеличение секреции АДГ задней долей гипофиза. Снижение объема внеклеточной жидкости усиливает эту реакцию, тогда как увеличение — способно ослабить ее. Реакция почек на антидиуретический гормон направлена на сохранение свободной воды в организме и заключается в снижении диуреза.

Гипернатриемию (концентрация натрия в сыворотке выше 150 ммоль/л) могут вызвать:

- дегидратация при водном истощении (повышенные потери воды через дыхательные пути во время одышки, при лихорадке, трахеостоме, проведении ИВЛ в условиях недостаточного увлажнения дыхательной смеси, использовании неувлажненного кислорода, открытом лечении ожогов, длительном потении 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 (нечувствительность 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 ОЦК снижается кровоток в почках и стимулируется образование альдостерона, что способствует 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.

Клинические проявления, связанные с гипернатриемией как таковой, — это жажда, дрожь, раздражительность, атаксия, мышечные подергивания, спутанность сознания, эпилептические припадки и кома. Симптомы ярко выражены при резком подъеме концентрации натрия в сыворотке.

Калий в эритроцитах

Содержание калия в эритроцитах в норме составляет 78,5—112 ммоль/л.

Концентрация калия в клетке примерно в 25 раз выше его концентрации во внеклеточной жидкости. Высокая внутриклеточная концентрация калия необходима для обеспечения синтеза белка на рибосомах, активации процессов гликолиза, возникновения трансмембранной разности потенциалов (в нервной и мышечной клетках при передаче импульса в форме потенциала действия).

Внутриклеточная концентрация калия снижается при всех тяжелых заболеваниях, а также при заболеваниях, сопровождающихся гипонатриемией. Как в том, так и в другом случаях наблюдается не только снижение содержания электролитов, но и потеря клеточной массы. Непосредственно после травмы и оперативного вмешательства калий покидает клетку в тесной связи с метаболическим азотом, избыточное количество которого появляется в результате клеточного белкового метаболизма. При этом возможно временное повышение уровня калия в плазме и обязательное повышение его экскреции с мочой.

Приблизительная оценка содержания калия в клетках может быть дана при определении его концентрации в эритроцитах. Вместе с тем следует всегда иметь в виду, что содержание калия в эритроцитах обычно не коррелирует с содержанием его в других средах и клетках организма и не может, следовательно, использоваться как показатель клеточной концентрации калия. Определение содержания калия в эритроцитах позволяет косвенно судить о состоянии клеточного метаболизма. Содержание калия в клетке связано с рядом факторов — его концентрацией во внеклеточной среде, концентрацией водородных ионов в клетке и вне ее, метаболизмом клетки. Следует иметь в виду, что не весь внутриклеточный калий ионизирован и способен влиять на осмотический потенциал.

Причины, приводящие к снижению или повышению содержания калия в эритроцитах, те же, что и приводящие к гипер- и гипокалиемии в сыворотке крови (см. раздел «Калий в сыворотке»).

Как в норме, так и при патологических состояниях внутриклеточные соотношения между содержанием калия и характером кислотности обычно обратны тем, которые наблюдаются во внеклеточном пространстве. При этом внутриклеточный дефицит калия сопровождается внутриклеточным ацидозом, а внутриклеточная гиперкалиемия — алкалозом. Соответственно этому определяются и внутриклеточные соотношения между калием и водородом. С клинической точки зрения важно знать, что движения калия и водорода через клеточную мембрану всегда разнонаправлены.

Обследуя больного, находящегося в критическом состоянии, мы получаем информацию о том, что происходит во внеклеточном пространстве, но ни один метод не в состоянии отразить истинное положение метаболизма внутри клетки. Исследование содержания калия в эритроцитах также не отражает существующее положение в клетках организма. Вместе с тем знание общих закономерностей распределения электролитов в организме, в частности калия, и взаимоотношений этого распределения с концентрацией и передвижением водородных ионов все-таки позволяет составить общее представление о том, что происходит внутри клетки. Непосредственная опасность общей и главным образом клеточной гипокалиемии заключается в том, что при ней прежде всего страдает сократительная функция мышц, в том числе миокард и гладкая мускулатура кишечника, и возникает гипорефлексия. При внутриклеточной гипокалиемии возможно развитие параличей скелетной мускулатуры, паралитической кишечной непроходимости, сердечных аритмий, а также повышенной чувствительности к препаратам наперстянки.

Более информативны в оценке внутриклеточного содержания калия и натрия их соотношения — так называемая трансминерализация эритроцитов — $K_{эп}/Na_{эп}$ (норма 5—6) и трансмембранный потенциал по калию — $K_{эп}/K_{вл}$ (норма 20—22). Соотношение $K_{эп}/K_{вл}$ ниже 20 говорит об общем дефиците калия в организме. Нарастание трансминерализации эритроцитов (снижение соотношения $K_{эп}/Na_{эп}$) позволяет предполагать наличие подобных нарушений и в других клеточных структурах.

Натрий в эритроцитах

Содержание натрия в эритроцитах в норме составляет 13,48—21,75 ммоль/л.

Внутриклеточный натрий играет важную роль в системе пассивного перемещения воды в направлении градиента концентрации натрия внутри и вне клетки, а также активного переноса ряда веществ против градиента их концентрации с расходом энергии. Одним из примеров активного переноса веществ может служить система, выводящая натрий из клетки и обеспечивающая активный перенос аминокислот и глюкозы в клетку.

Увеличение содержания натрия в эритроцитах у тяжелых реанимационных больных может дать дополнительную информацию о степени риска развития отека клеток различных органов (например, отека клеток мозга у больных с черепно-мозговой травмой, после нейрохирургических операций; у больных в терминальной стадии разлитого гнойного перитонита и др.). Повышение концентрации натрия в эритроцитах отмечается у больных со стоматоцитозом (со снижением калия в эритроцитах), а также у больных с гипертиреозом.

Калий в спинномозговой жидкости

Содержание калия в спинномозговой жидкости в норме составляет 70 % его уровня в плазме, или 2,5—3,2 мэкв/л (ммоль/л).

Исследование содержания калия в спинномозговой жидкости (СМЖ) имеет значение у больных гнойным менингитом, с закрытыми черепно-мозговыми травмами, опухолями головного мозга.

У больных гнойным менингитом содержание калия в СМЖ снижается параллельно тяжести заболевания и является важным прогностическим признаком: чем более выражено снижение калия, тем менее благоприятен прогноз заболевания [Оськина В.В и др., 1987]. Аналогичные изменения характерны и для больных с закрытой черепно-мозговой травмой.

Натрий в спинномозговой жидкости

Содержание натрия в спинномозговой жидкости в норме составляет 138—150 мэкв/л (ммоль/л).

Определение натрия в СМЖ имеет важное значение у больных с черепно-мозговой травмой. Нарушение натрий-калиевого обмена и электролитно-выделительной функции почек в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) является важным фактором, влияющим на тяжесть заболевания и имеющим определенное значение в развитии травматического отека головного мозга. Электролитные сдвиги при ЗЧМТ обусловлены изменением активности гипофизарно-надпочечниковой системы в посттравматическом периоде и выражаются в задержке почками натрия, воды и снижении диуреза. Натрий вместе с кальцием и водой накапливается во вне- и внутриклеточных пространствах организма. Процессы внутриклеточного накопления натрия, кальция и воды сопровождаются развитием отека мозга, выраженность которого находится в прямой зависимости от степени электролитных сдвигов [Юрищев Е.П., 1982].

Уровень натрия в СМЖ в 1—2-й день после сотрясения головного мозга и ушиба мозга легкой степени остается в пределах нормы. Небольшое снижение содержания натрия у части больных наблюдается на 3—4-й день, с последующей нормализацией на 5—7-й день [Бургман Г.П. и др., 1982]. Уровень калия в СМЖ колеблется в пределах нормы. У больных с ушибом головного мозга средней степени тяжести концентрация натрия в СМЖ и сыворотке крови колеблется на верхних границах нормы в 1—2-й день после травмы, понижаясь к 8—14-му дню. На 3—4-й день содержание калия незначительно снижается, затем отмечается его повышение к 15—21-му дню. При ушибах головного мозга тяжелой степени, сдавлении мозга может возникнуть любой из возможных синдромов нарушения электролитного обмена, но наиболее специфичным является гипернатриемия как в сыворотке, так и в СМЖ. Нередко уже в первые сутки после травмы содержание натрия в СМЖ оказывается повышенным (более 160 ммоль/л). В дальнейшем гипернатриемия может держаться в течение нескольких дней или концентрация натрия нормализуется уже на 2-е сутки, что является хорошим прогностическим признаком.

Гипернатриемия СМЖ препятствует дегидратации клеток мозга, что следует принимать во внимание при разработке схемы лечения гипернатриемии [Jennett P. et al., 1980].

Калий в моче

Содержание калия в моче в норме составляет 25—125 мэкв/л (ммоль/л).

Выделение калия почками подчинено сложным регулирующим системам. Калий не только фильтруется и обратно всасывается в почках, но и выделяется почечными канальцами.

Исследование калия в моче позволяет, с учетом величины диуреза, оценивать суточные физиологические потери этого электролита. Большое значение результаты такого исследования имеют для тяжелых реанимационных больных при оценке эффективности заместительной терапии препаратами калия.

Усиленное выделение калия с мочой возможно при рассасывании отеков, после применения диуретических средств, при хронических нефритах, сопровождающихся полиурией, при почечном и диабетическом ацидозах. Повышенное выделение калия с мочой наблюдается при недоедании, лихорадочных состояниях и интоксикациях, при диабетической коме. Гиперфункция коры надпочечников с повышенной выработкой альдостерона сопровождается наиболее выраженным выделением калия, что получило название «калиевый диабет».

Количество калия в моче повышается при ренальной гипераминноацидурии, проксимальном тубулярном ацидозе, обусловленном дефектом проксимальных канальцев, метаболическом ацидозе, геморрагической лихорадке с почечным синдромом, нефропатии, нефрозе, пиелонефрите, остром канальцевом некрозе, диабетической коме, гиперальдостеронизме, синдроме Кушинга, синдроме Фалькони, алкалозе, введении мочегонных средств, лечении стероидами.

Экскреция калия с мочой снижена при гломерулонефрите, хроническом пиелонефрите, внепочечной уремии, гиперальдостеронизме (болезни Аддисона), ацидозе и гипоксии любого генеза.

Определение содержания калия и натрия в моче играет важную роль в дифференциальной диагностике преренальной и ренальной форм острой почечной недостаточности. При преренальной форме ОПН почки отвечают на уменьшение перфузии крови через них уси-

ленным 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 соотношение наблюдается при ренальной форме ОПН.

Натрий в моче

Выделение натрия с мочой в норме составляет 130—260 мэкв/сут (ммоль/сут).

Натрий выделяется из организма в основном через почки. Его выделение регулируется гормонами коры надпочечников, задней доли гипофиза и ЦНС и зависит от рН крови, количества вводимого в организм натрия и состояния почек. В норме выделение натрия с мочой относительно равномерное на протяжении суток в отличие от экскреции калия, имеющей четкий пик в утренние часы; соответственно возрастает и соотношение K/Na , которое коррелирует с активностью глюкокортикоидов. Минералокортикоид альдостерон вызывает задержку натрия в организме, увеличивая соотношение K/Na мочи.

Натрий относится к пороговым веществам, и увеличение его содержания в крови ведет к автоматическому повышению его экскреции. Для суждения о балансе натрия в организме необходимо одновременно определять его содержание в крови и моче. В табл. 4.37 приводятся состояния и заболевания, при которых выявляется снижение или повышение выделения натрия с мочой.

Т а б л и ц а 4.37. Заболевания и состояния, при которых выделение натрия с мочой снижено или повышено

Повышено	Понижено
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 приеме воды
Почечный канальцевый ацидоз (синдром Лайтвуда)	Состояние в первые 24—48 ч после операции (синдром стрессового диуреза)
Лечение диуретиками	Состояния с уменьшением скорости клубочковой фильтрации, например застойная сердечная недостаточность
Сахарный диабет	Острая олигурия и преренальная азотемия, в противоположность острому канальцевому некрозу с олигурией
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	
Алкалоз	
Состояния, сопровождающиеся выделением щелочной мочи	

Исследование суточных потерь натрия с мочой по его концентрации в моче и величине диуреза позволяет оценивать основные физиологические потери натрия. Соотношение Na^+/K^+ мочи является косвенным показателем минералокортикоидной функции надпочечников и при внестрессовых состояниях составляет 3—3,3.

Общий и ионизированный кальций в сыворотке

Содержание в сыворотке общего кальция в норме составляет 2,12—2,2 ммоль/л, или 8,5—10,5 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, где имеется повреждение тканей различными патологическими процессами. Примерно 99 % кальция находится в костях, остальное количество — главным образом во внеклеточной жидкости (почти исключительно в сыворотке). Около половины кальция сыворотки циркулирует в ионизированной (свободной) форме, другая половина — в комплексе преимущественно с альбумином (40 % с альбумином и 9 % в виде солей — фосфаты, цитрат). Изменение содержания альбумина в сыворотке, особенно гипо-

альбуминемия, сказывается на общей концентрации кальция, не влияя на клинически более важный показатель — уровень 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 регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), кальцитонином (КТ) и производными витамина D. ПТГ повышает концентрацию кальция в сыворотке, 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. КТ — физиологический антагонист ПТГ, стимулирующий выведение кальция почками. Метаболиты витамина D стимулируют всасывание кальция и фосфата в кишечнике.

Содержание кальция в сыворотке крови изменяется при дисфункции паращитовидных желез, новообразованиях различной локализации, особенно при метастазировании в кости, при почечной недостаточности. Вторичное вовлечение кальция в патологический процесс имеет место при почечной недостаточности, патологии желудочно-кишечного тракта. Нередко гипо- и гиперкальциемия могут быть первичным проявлением патологического процесса.

Гипокальциемия

Наиболее распространенная причина снижения общего кальция в сыворотке — гипоальбуминемия. Если содержание ионизированного кальция при этом находится в пределах нормы, обмен кальция в организме не нарушен. Причины снижения сывороточной концентрации ионизированного кальция следующие:

- почечная недостаточность;
- гипопаратиреоз (неизвестной этиологии или послеоперационный);
- тяжелая гипомагниемия;
- гипермагниемия;
- острый панкреатит;
- некроз скелетных мышц;
- распад опухоли;
- авитаминоз D;
- многократные переливания цитратной крови.

Низкий уровень ионизированного кальция иногда бывает у тяжелых больных без видимых причин.

Клинические проявления гипокальциемии варьируют в зависимости от степени и темпа снижения уровня кальция. Алкалоз увеличивает связанную с альбумином фракцию кальция, обостряя симптомы. 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. Тяжелая гипокальциемия вызывает сонливость, спутанность сознания, редко спазм гортани, судороги и обратимую сердечную недостаточность. На ЭКГ бывает удлинена интервала QT. Хроническая гипокальциемия может стать причиной катаракты и кальцификации базальных ганглиев.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия — это 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 распространенная патология, особенно у пожилых женщин. Около

85 % случаев гиперкальциемии обусловлены аденомой одной из паращитовидных желез, 15 % — гиперплазией всех четырех желез и 1 % — карциномой паращитовидной железы. Обычно гиперкальциемия протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при диспансерных обследованиях. Повышенное артериальное давление сопровождает от 30 до 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. Гуморальная паранеопластическая гиперкальциемия чаще всего вызывается плоскоклеточным раком легких, опухолями головы и шеи, пищевода, карциномой почек, мочевого пузыря и яичников.
- Другие причины гиперкальциемии встречаются редко. Саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз могут сопровождаться гиперкальциемией, причиной которой при этих заболеваниях является повышенная абсорбция кальция в тонкой кишке при усилении образования активной формы витамина D. Гиперкальциемию наблюдают 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.

Частота гиперкальциемии при язвенной болезни выше, чем при других заболеваниях. Длительная иммобилизация при болезни Педжета или сложных переломах сопровождается умеренными явлениями остеопороза и увеличением содержания кальция в крови. Стероидиндуцированную гиперкальциемию можно наблюдать при приеме андрогенов, эстрогенов и глюкокортикоидов. Длительное пребывание пациента в постели само по себе обуславливает гиперкальциемию. 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 наблюдаются при уровне кальция в крови выше 3 ммоль/л, причем они более выражены при быстром ее развитии. 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 Q—T. Если уровень кальция в сыворотке превышает 3,75 ммоль/л, возможны почечная недостаточность и эктопическая кальцификация мягких тканей.

В клинике общего профиля основанием для исследования кальция в сыворотке крови являются мочекаменная болезнь, патология костной ткани, гипертензия, подагра, миопатия, пептические язвы желудка, выраженная потеря массы тела, панкреатит, психические нарушения. Исследования кальция выполняют у пациентов с ОПН и ХПН, при гемодиализе и экстракорпоральных методах лечения. Мониторинг содержания кальция проводят при больших оперативных вмешательствах, 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 профильтрованного кальция в клубочках и канальцевой реабсорбции. Фильтруются в клубочках ионизированный кальций и кальций в комплексе с низкомолекулярными анионами. Реабсорбция кальция в дистальных канальцах почек стимулируется ПТГ. Для полного представления о метаболизме кальция в организме больного необходимо его исследование в моче. Нормальные пределы выделения общего кальция с мочой в зависимости от диеты представлены в табл. 4.38.

Т а б л и ц а 4.38. Пределы выделения общего кальция с мочой в норме [Тиз У., 1986]

Диета	Количество Са	
	мг/сут	ммоль/сут
Отсутствие Са в диете	5—40	0,13—1,00
Потребление Са ниже среднего уровня	50—150	1,25—3,75
Средний уровень потребления Са 800 мг/сут (20 ммоль/сут)	100—300	2,50—7,50

Повышенное выделение кальция с мочой наблюдается при гиперкальциемии, связанной со злокачественными новообразованиями, остеопорозе, первичной гиперфункции паращитовидных желез, саркоидозе, дисфункции проксимальных канальцев, применении диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота).

Гипокальциурия — снижение концентрации кальция в моче — обнаруживается 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 составляет меньше 5 ммоль/сут при наличии гиперкальциемии.

Неорганический фосфор в сыворотке

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 встречается только в составе органических соединений, а в сыворотке крови содержатся в основном неорганические фосфаты, определение количества которых представляет наибольший интерес для клиники. Помимо неорганического фосфора, концентрация которого в сыворотке и эритроцитах практически одинакова, в крови различают еще фракцию кислоторастворимого фосфора и липидного фосфора. Примерно 2/3 всего кислоторастворимого фосфора крови входит в состав молекул 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, количество которой увеличивается при всех заболеваниях, сопровождающихся гипоксией (см. раздел «2,3-ДФГ в крови»); остальное — это главным образом фосфор АТФ и АДФ. Поэтому клиническое значение определения кислоторастворимого фосфора крови примерно такое же, как 2,3-ДФГ в крови. 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. Нормальные величины содержания неорганического фосфора в сыворотке представлены в табл. 4.39.

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 ведет к нарушению энергетического обмена клеток.

Т а б л и ц а 4.39. Содержание неорганического фосфора в сыворотке в норме [Тиз У., 1986]

Возраст обследуемых	Содержание фосфора	
	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

Основными факторами, регулирующими фосфорный обмен, являются ПТГ, снижающий уровень фосфора в сыворотке посредством активации его выведения почками; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, повышающий этот уровень в результате активации всасывания фосфата в кишечнике; кальцитонин, оказывающий гипофосфатемический эффект; инсулин, понижающий его стимуляцией переноса фосфата в клетки; поступление фосфата с пищей и выведение его почками. 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 вследствие нарушений всасывания фосфата в кишечнике, повышения его экскреции почками или перехода внутрь клеток. Тяжелая гипофосфатемия (менее 1 мг%, или менее 0,32 ммоль/л), как правило, указывает на снижение общего количества фосфата в организме и наблюдается при злоупотреблении алкоголем, респираторном ацидозе, нарушении всасывания в кишечнике, тяжелых ожогах, лечении диабетического кетоацидоза, переизбытке, приеме 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, ее 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 остеомалации и при увеличении объема внеклеточной жидкости.

Клинические проявления гипофосфатемии наблюдаются только при истощении общего запаса фосфата в организме и падении уровня фосфата в сыворотке ниже 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. Изредка отмечаются гемолиз, тромбоцитопатия и метаболический ацидоз. Хроническая гипофосфатемия вызывает рахит у детей и остеомалацию у взрослых.

Гиперфосфатемия

Гиперфосфатемия чаще всего обусловлена почечной недостаточностью, но она встречается и при гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе, рабдомиолизисе, распаде опухолей, метаболическом и респираторном ацидозе, а также после введения избытка фосфата. Гиперфосфатемия встречается при акромегалии, гипервитаминозе D, костных заболеваниях (множественная миелома, заживление переломов), сахарном диабете, болезни Иценко—Кушинга, иногда при аддисоновой болезни, при токсикозах беременности, усиленной мышечной работе. Период заживления костных переломов сопровождается гиперфосфатемией, что является благоприятным признаком. Гиперфосфатемия при нефритах и нефрозах (10—20 мг%) — один из неблагоприятных прогностических признаков; часто заболевание сопровождается понижением резервной щелочности.

Клинические проявления гиперфосфатемии обусловлены гипокальциемией и эктопической кальцификацией мягких тканей, включая кровеносные сосуды, роговицу, кожу, почки и периартикулярную ткань. Хроническая гиперфосфатемия способствует развитию почечной остеодистрофии.

Неорганический фосфор в моче

Выделение неорганического фосфора с мочой в норме у взрослых при диете без ограничений составляет 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 может быть выявлена при уменьшении секреции фосфатов в дистальных канальцах в случае гипопаратиреоза, паратиреоидэктомии, при ограничении количества клубочкового фильтрата, при таких заболеваниях, как рахит с высоким содержанием кальция в пище, остеопороз, ряд инфекционных заболеваний, острая желтая 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 наблюдается при туберкулезе, лихорадочных состояниях, при недостаточности функции почек.

Механизм повышенного выделения фосфатов с мочой различный:

- фосфатурия почечного происхождения, обусловленная нарушением реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах почек, т.е. при рахите, не поддающемся лечению витамином D, после трансплантации почки. Экскреция фосфора более 0,1 г/сут при наличии гипофосфатемии указывает на избыточную потерю его почками;
- фосфатурия внепочечного происхождения, обусловленная первичной гиперфункцией паращитовидных желез, злокачественными опухолями костей с повышенным остеолитом, рахитом, при повышенном распаде клеток (например, при лейкемии, диабете, менингитах).

При рахите количество выделяемого с мочой фосфора увеличивается в 2—10 раз по сравнению с нормой. Наиболее выражена фосфатурия при так называемом фосфатном диабете. Наблюдающиеся симптомы рахита при этом заболевании не поддаются D-витаминной терапии, массивная фосфатурия в этом случае служит важным признаком при постановке диагноза.

Магний в сыворотке

Магний — четвертый по количеству элемент в организме человека после калия, натрия, кальция и второй по количеству элемент в клетке после калия. В организме человека содержится около 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. Около 75 % магния сыворотки — ионизированный магний, 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 колебаниях его во внеклеточной жидкости. Нормальные величины содержания магния в сыворотке представлены в табл. 4.40.

Т а б л и ц а 4.40. Содержание магния в сыворотке в норме [Тиц У., 1986]

Возраст	Содержание магния	
	мэкв/л	ммоль/л
Новорожденные	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 »	1,35—1,77	0,67—0,89
Взрослые	1,3—2,1	0,65—1,05

Скорость обмена магния в миокарде, гепатоцитах, ткани почек выше, чем в скелетной мускулатуре, мозге, эритроцитах. Поступление магния в клетку ингибируют бета-блокаторы, простагландин E. Инсулин способствует выходу магния из клеток, адреналин и глюкокортикоиды задерживают его выход. Магний является кофактором ряда ферментативных реакций (Mg-АТФ, аденилатциклаза, окислительное фосфорилирование, образование АТФ), он выступает в роли физиологического регулятора роста, поддерживая запас пуриновых и пиримидиновых оснований. Магний необходим на всех этапах синтеза белка.

Почки — основной регулятор поддержания концентрации магния в сыворотке. У здорового человека суточная экскреция магния около 100 мг. При истощении его запасов экскреция магния 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

Гипомагниемия возникает вследствие следующих причин:

1. Пониженное всасывание магния в кишечнике из-за неполноценного питания, нарушения всасывания, продолжительной диареи или назогастральной аспирации. Таков механизм развития гипомагниемии при острой и хронической диспепсии, энтероколитах, язвенном колите, острой кишечной непроходимости, отежном панкреатите, алкоголизме.
2. Усиленная экскреция магния почками вследствие гиперкальциемии, осмотического диуреза или приема таких препаратов, как петлевые диуретики, аминогликозиды, циклоспорин. Любые повреждения канальцев почек приводят к усилению экскреции магния с мочой. Примерно у 30 % больных сахарным диабетом бывает гипомагниемия, но при тяжелых формах заболевания ее можно не выявить из-за снижения объема внутрисосудистой жидкости. На фоне гипомагниемии сахарный диабет протекает тяжелее. Соотношение Mg/креатинин в моче больных диабетом увеличивается пропорционально тяжести клинического течения заболевания.

В клинической практике дефицит магния встречается чаще, чем его выявляют при исследовании сыворотки: приблизительно у каждого 10-го стационарного больного имеется дефицит магния.

Магний — один из регуляторов сосудистого тонуса, способствует дилатации сосудистой стенки. Низкая концентрация внеклеточного магния приводит к спазму сосудов или повышению их чувствительности к прессорным агентам. Внутриклеточное содержание магния коррелирует с величиной артериального давления у гипертоников. При эссенциальной гипертензии действие агентов, снижающих артериальное давление, реализуется через магний. Отмечено снижение магния в миокарде умерших от инфаркта миокарда. При инфаркте миокарда наиболее выраженное снижение концентрации магния в сыворотке наступает через 24–48 ч после ангинозного приступа. У больных с ИБС содержание магния в сыворотке снижено. Резкое падение концентрации магния в сыворотке может быть одной из причин внезапной смерти.

Магний является природным гиполипидемическим агентом. Гипомагниемия способствует активации атеросклеротического процесса. Гиперлипидемия на фоне гипомагниемии вызывает прогрессирование жировой инфильтрации печени. В условиях гипомагниемии снижается активность гепаринзависимой липопротеидлипазы 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 называют природным антикоагулянтом.

Гипомагниемия — частое осложнение алкоголизма и алкогольной абстиненции.

Гипофосфатемия сопровождается гипомагниемией (тяжелый гиперпаратиреоз и тиреотоксикоз). Интоксикация сердечными гликозидами сопровождается гипомагниемией.

Экскреция магния более 2 мэкв/сут при гипомагниемии указывает на повышенное выделение магния почками.

При оценке результатов исследования магния в сыворотке всегда нужно помнить о «ложной» гипомагниемии, которая может быть при стрессе, острых инфекционных заболеваниях, гиповолемии.

Гипомагниемия часто вызывает гипокалиемию и гипокальциемию, что влияет на клиническую картину. Неврологические нарушения включают сонливость, спутанность сознания, тремор, произвольные мышечные сокращения, атаксию, нистагм, тетанию и судорожные припадки. На ЭКГ отмечается удлинение интервалов PQ и QT. Иногда возникают предсердные и желудочковые аритмии, особенно у больных, получающих дигоксин.

Исследование содержания магния в моче не имеет большого значения, так как до 60 % его выводится с калом. Вместе с тем выведение магния с мочой выше 0,5 ммоль/сут указывает на почечное происхождение, а ниже 0,5 ммоль/сут — свидетельствует о внепочечной причине гипермагниемии.

Гипермагниемия

Гипермагниемия бывает при почечной недостаточности, применении в лечении препаратов лития, гипотиреозе, лактацидозе, гепатитах, новообразованиях, при применении препаратов магния на фоне недиагностированной почечной недостаточности. Клинические проявления обычно наблюдаются при уровне магния сыворотки выше 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. Может наблюдаться гипокальциемия. Клинические нарушения и их связь с уровнем магния в сыворотке выражается в следующем [Чучалин А.Г., 1996]:

- уровень магния 5—10 мэкв/л — задержка проведения импульсов по проводящей системе сердца;
- уровень магния 10—13 мэкв/л — утрата глубоких сухожильных рефлексов;
- уровень магния 15 мэкв/л — паралич дыхания (может наблюдаться состояние наркоза);
- уровень магния >25 мэкв/л — остановка сердца в фазе диастолы.

Хлор в сыворотке

Содержание хлора в сыворотке в норме 97—115 мэкв/л (ммоль/л).

Общее содержание хлора в организме здорового человека с массой тела 70 кг составляет около 2000 ммоль, т.е. около 30 ммоль/кг. Хлор является главным внеклеточным анионом. В организме он находится преимущественно в ионизированном состоянии вследствие диссоциации солей натрия, калия, кальция, магния и т.д. Хлор играет важную роль в поддержании кислотно-основного состояния (между плазмой и эритроцитами), осмотического равновесия (между кровью и тканями), баланса воды в организме, активирует амилазу, участвует в образовании хлористоводородной кислоты желудочного сока.

Основным депо микроэлемента является кожа, способная депонировать в себе до 30—60 % введенного хлора. Хлор — основной анион, компенсирующий влияние катионов, в первую очередь натрия, во внеклеточной жидкости. В физиологических условиях изменения концентрации хлора вторичны по отношению к изменениям других электролитов и направлены в первую очередь на создание электронейтральности среды. Некомпенсированная гиперхлоремия приводит к метаболическому ацидозу. Хлор из организма выводится в основном с мочой (90 %), а также с потом и калом. Обмен хлора регулируется гормонами коркового вещества надпочечников и щитовидной железы.

Нарушение обмена хлора ведет к отекам, недостаточной секреции желудочного сока. Резкое уменьшение содержания хлора в организме может привести к тяжелому состоянию вплоть до комы со смертельным исходом.

Гипохлоремия

Гипохлоремия могут вызвать следующие заболевания и состояния.

- 1) повышенное выделение хлора с потом в условиях жаркого климата, при лихорадочных состояниях, сопровождающихся обильным потоотделением;
- 2) повышенное выделение хлора с калом при поносах;
- 3) повторная рвота в связи с дуоденальной язвой, высокой кишечной непроходимостью, стенозом привратника. В этих случаях играют роль как уменьшение поступления хлоридов в организм, так и выделение их с желудочным соком в рвотных массах;
- 4) хроническая и острая почечная недостаточность, а также заболевания почек с выраженным нефротическим синдромом из-за нарушения способности канальцев к реабсорбции хлора;

- 5) крупозная пневмония в разгар заболевания и некоторые другие инфекционные заболевания;
- 6) неконтролируемая диуретическая терапия (сочетается с гипонатриемией);
- 7) гипокалиемический метаболический алкалоз;
- 8) состояние после различных хирургических операций, если они сопровождаются послеоперационным ацидозом, когда содержание CO_2 в плазме увеличивается и хлор переходит в эритроциты;
- 9) диабетический ацидоз, который обычно сопровождается переходом хлора из крови в ткани;
- 10) почечный диабет вследствие большой потери хлора с мочой;
- 11) заболевания надпочечников, продуцирующих гормоны, которые контролируют баланс жидкости и электролитов (минералокортикоиды). Гипо- и гиперадrenalизм сопряжены со снижением концентрации хлора в сыворотке.

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 соли задерживаются 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, понос, рвота, потеря жидкостей и солей при ожогах могут привести к обезвоживанию организма и развитию относительной гиперхлоремии. При рвоте очень скоро относительная хлоремия переходит в гипохлоремию вследствие потери хлора организмом. Эти потери могут достигать до 2/3 общего его содержания в организме.

Отдача хлора тканями после перенесенных инфекционных заболеваний, пневмоний может сопровождаться гиперхлоремией. Гиперхлоремия может иметь место при декомпенсации сердечно-сосудистой системы, при развитии отеков. Поступление с пищей больших количеств хлорида натрия может привести к гиперхлоремии.

Появление гиперхлоремии возможно при алкалозах, сопровождающихся снижением CO_2 в крови, когда хлор из эритроцитов переходит в плазму, а также при рассасывании отеков, экссудатов и трансудатов.

Хлор в спинномозговой жидкости

Содержание хлора в спинномозговой жидкости в норме 118—132 ммоль/л.

Повышение содержания хлора в спинномозговой жидкости (СМЖ) наблюдается при нарушениях его выделения из организма (заболевания почек, сердечная недостаточность). Количество хлора в СМЖ может повышаться при прогрессивном параличе, дегенеративных процессах в центральной нервной системе, иногда при опухолях мозга.

Содержание хлора в СМЖ снижается, как правило, при менингитах различного происхождения, особенно при туберкулезных. Это снижение всегда идет параллельно уменьшению уровня глюкозы в ликворе и тяжести заболевания. Значительное снижение содержания хлора в СМЖ отмечается при резко выраженном алкалозе. Иногда содержание хлора снижается при полиомиелитах и энцефалитах. Значительное снижение содержания хлора в СМЖ — прогностически неблагоприятный признак. В клинической практике определение содержания хлора в СМЖ используется главным образом при менингитах.

Хлор в моче

Количество хлора в моче зависит от содержания хлоридов в пище. У грудных детей с мочой выводится очень мало хлора, так как его мало в грудном молоке. Переход к смешанному питанию ведет к значительному увеличению уровня хлора в моче. Его количество в моче увеличивается в соответствии с постоянно возрастающим употреблением поваренной соли. Около 90 % пищевых хлоридов выводится с мочой и лишь 6 % — с потом. Содержание выделяемого хлора с мочой в норме приведено в табл. 4.41.

Т а б л и ц а 4.41. Содержание хлора, выделяемого с мочой в норме

Возраст	Количество хлора, мэкв/сут (ммоль/сут)
Дети до 1 года	2—10
Дети от 1 года до 12 лет	15—40
Взрослые	110—250

При патологических состояниях гипохлорурия является следствием выделения повышенного количества хлора с потом, рвотными массами и через кишечник. К этому не может привести задержка хлора в отечной жидкости. Гипохлорурия, как правило, сопровождается гипохлоремией при поносе 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 отеков, воспалительные выпоты, образование отеков при заболеваниях почек сопровождаются «влажной» задержкой хлора в организме (вследствие перехода хлора в экстрацеллюлярную жидкость), при этом наблюдается 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 наблюдается при значительном введении в организм хлорида натрия. Как патологическое явление гиперхлорурия встречается реже и сопровождается процессами рассасывания отеков, экссудатов и трансудатов; при этом она возникает одновременно с гиперхлоремией. Период выздоровления при инфекционных заболеваниях, пневмонии сопровождается отдачей хлора и гиперхлорурией.

Гипофункция коры надпочечников, недостаточная выработка минералокортикоидов характеризуются отдачей солей (солевой надпочечниковый диабет). Поражение паренхимы почек также может сопровождаться большой экскрецией солей (солевой почечный диабет).

Между содержанием хлора в крови и его выведением с мочой не существует прямой зависимости.

Определение содержания хлора в моче имеет важное диагностическое значение у тяжелых реанимационных больных. Особое значение это исследование имеет для установления причин развития метаболического алкалоза у больного и показывает, можно ли скорректировать развившийся метаболический алкалоз введением хлора. Различают следующие виды метаболического алкалоза.

1. Хлоридчувствительный алкалоз с концентрацией хлора в моче ниже 10 ммоль/л — наиболее распространенная форма метаболического алкалоза. Обычно он сопровождается снижением объема внеклеточной жидкости. Может возникнуть при потерях хлора через желудочно-кишечный тракт (рвота, аспирация содержимого желудка, ворсинчатая аденома и врожденная хлоридорея) или при использовании диуретиков (вследствие сопутствующего снижения объема внеклеточной жидкости и гипокалиемии). Следует всегда учитывать, что введение большой дозы диуретиков способно даже повысить уровень хлора; 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. Лечение этой формы метаболического алкалоза должно быть направлено на возмещение потерь хлора.
2. Хлоридрезистентный алкалоз, с содержанием хлора в моче выше 20 ммоль/л, встречается гораздо реже. За исключением случаев синдрома Бартера и недостаточности магния в организме, при алкалозе этого типа обычно наблюдается артериальная гипертензия, а объем внеклеточной жидкости не снижен. Другие его причины — первичный альдостеронизм, синдром Кушинга, стеноз почечной артерии, синдром Лиддла, гиперкальциемия и тяжелая гипокалиемия. Лечение данной формы метаболического алкалоза хлоридом натрия неэффективно и должно быть направлено на устранение его причин и дефицита калия и магния.

ОСМОМЕТРИЯ

Осмолярность — сумма концентраций катионов, анионов и неэлектролитов, т.е. всех кинетически активных частиц, в 1 л раствора. Она выражается в миллиосмолях на литр (мосм/л).

Осмоляльность — концентрация тех же частиц, растворенных в килограмме воды, выражающаяся в миллиосмолях на килограмм (мосм/кг).

Осмолярность биологических жидкостей организма — довольно жесткий показатель гомеостаза. Все жидкости организма имеют одинаковую и постоянную осмолярность (табл. 4.42).

Т а б л и ц а 4.42. Показатели осмолярности в норме

Биологическая жидкость	Нормальные значения, мосм/л
Плазма крови	280—300
Спинально-мозговая жидкость	270—290
Моча	600—1200
Индекс осмолярности	2,0—3,5
Клиренс свободной воды	(-1,2)—(-3,0) мл/мин.

Постоянство значений осмолярности биологических жидкостей человека (плазма, СМЖ, меж- и внутриклеточная жидкость) — уникальное свойство, отражающее ход метаболических процессов организма, адекватность перераспределения жидкости в его водных пространствах. Именно осмотические процессы в значительной степени определяют перемещение жидкостей на уровне капилляр—ткань, межклеточная жидкость—клетка и обратно. Осмотические процессы участвуют в поддержании адекватного объема циркулирующей крови, обеспечивая соответствие между ним и емкостью сосудистого русла. В организме осмотические процессы контролируются многоступенчатыми механизмами регуляции на различных уровнях. Осмолярное равновесие поддерживается несколькими физиологическими механизмами, которые могут нарушаться при критических состояниях: движением воды в сторону повышенной концентрации ионов, почечной экскрецией осмотически активных веществ (мочевина, соли), удалением CO_2 через легкие, антидиуретическим гормоном. Главной целью поддержания постоянного осмотического давления крови является защита клеток от чрезмерного увеличения их объема.

Повреждение физиологических механизмов регуляции осмолярности наблюдается при всех критических состояниях, когда особенно активно образуются и перемещаются осмотически активные частицы. В таких случаях быстрая оценка гидроионного баланса особенно нужна для правильной коррекции возникающих нарушений осмолярности.

Определение осмолярности помогает:

- диагностировать гипер- и гипоосмолярные синдромы;
- выявлять и целенаправленно лечить гиперосмолярные коматозные состояния и гипоосмолярную клеточную гипергидратацию;
- контролировать дегидратационную терапию;
- диагностировать острую почечную недостаточность в раннем периоде, проводить дифференциальную диагностику функциональных нарушений выделительной функции почек и острой почечной недостаточности;
- оценивать эффективность трансфузионно-инфузионной терапии и парентерального питания;
- диагностировать острую внутричерепную гипертензию и целенаправленно ее корректировать.

Существует два метода определения осмолярности: расчетное с предварительным определением основных компонентов осмолярности и непосредственное (аппаратное) определение. Для расчетного определения осмолярности используют различные формулы. А.З. Маневич и соавт. (1978) предложили следующую формулу расчета осмолярности плазмы крови:

$$\text{осмолярность} = 195,1 + 0,74 \times \text{натрий} + 0,25 \times \text{азот мочевины} + 0,03 \times \text{глюкоза},$$

где 195,1 — свободный член; 0,74; 0,25; 0,03 — эмпирически найденные коэффициенты в уравнении; натрий — в ммоль/л, азот мочевины и глюкоза — в мг%.

У здоровых людей расчетные значения осмолярности и ее значения, определенные на аппарате, приблизительно соответствуют друг другу или аппаратные значения не превышают расчетные более чем на 10 мосм/л. В условиях критического состояния больного любая формула расчетного определения осмолярности дает ошибку свыше 20 % [Boyd D.K., Baker R.J., 1971].

Типовые нарушения осмотического гомеостаза

При большинстве патологических состояний нормальная величина осмолярности плазмы крови обеспечивается перестройкой концентрации катионов, анионов и неэлектролитов, значения которых могут существенно отличаться от нормальных. Декомпенсированные нарушения осмолярности могут быть двух типов — гиперосмолярными и гипосмолярными.

Гиперосмолярный синдром — повышение осмолярности плазмы выше 300 мосм/л. Этот синдром развивается в тех случаях, когда количество частиц абсолютно или относительно преобладает над объемом плазмы, т.е. когда нарушается нормальное соотношение этих величин в пользу частиц. Увеличение осмолярности плазмы до 340 мосм/л надо расценивать как адекватную, а свыше 340 мосм/л — как неадекватную постагрессивную реакцию организма [Александров В.Н. и др., 1978].

Классификация нарушений осмолярности

I. Нарушения, связанные с увеличением содержания основных осмотически активных веществ в плазме:

Гиперосмолярный гипернатриемический синдром:

гиперосмолярная гипернатриемическая кома;

Гиперосмолярный гипергликемический синдром:

кетоацидотическая гипергликемическая диабетическая кома,

гиперосмолярная гипергликемическая некетотическая кома;

Гиперосмолярный гиперазотемический синдром:

гиперосмолярная гиперазотемическая кома.

II. Нарушения, не связанные с увеличением содержания основных осмотически активных веществ в плазме:

Гиперосмолярный синдром вследствие накопления в крови:

осмотически активных метаболитов (эндогенный),

осмотически активных токсинов (экзогенный), в частности гиперосмолярная алкогольная кома.

III. Нарушения, связанные с водным дисбалансом:

Гиперосмолярный гиповолемический синдром:

гиперосмолярная гиповолемическая кома;

Гипосмолярный синдром:

гипосмолярная кома.

IV. Смешанные нарушения

Гиперосмолярный синдром, как правило, сопровождается такими патологическими состояниями, как почечная недостаточность, сепсис, обширные ожоги, инфаркт миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность, восстановление сердечной деятельности после остановки сердца, диабет, заболевания поджелудочной железы, геморрагический, травматический и другие виды шока, экзогенная, в том числе алкогольная, интоксикация, перитонит, оперативные вмешательства, наркоз, особенно с использованием эфира или метоксифлурана, коматозные состояния. Факторами, способствующими развитию гиперосмолярных состояний на фоне перечисленных патологических процессов, могут быть:

- неадекватная гидратация;
- высококалорийное парентеральное питание (особенно с использованием двух и более сред или в сочетании с питанием естественным путем) или зондовое питание;
- стероидная терапия (в результате глюкозо- и натрийобразующего эффекта);
- коррекция ацидоза большими дозами бикарбоната натрия;
- гемо- и перитонеальный диализ с включением в диализат гипертонических растворов глюкозы и гидрокарбоната натрия.

Нарушения, связанные с увеличением содержания осмотически активных веществ в плазме

Гиперосмолярный гипернатриемический синдром. Причины гипернатриемии следующие:

- ◆ Избыточная потеря гипотонической жидкости:
 - внепочечным путем — при обильном потоотделении, гипервентиляции, рвоте, поносе, ожогах, через дренажи;
 - через почки — при бесконтрольном длительном использовании осмотических диуретиков, при сахарном и несахарном диабете, приеме кортикостероидов, синдроме Кушинга.
- ◆ Недостаточное поступление воды в организм (алиментарное ограничение приема воды и недостаточное восполнение ее потерь).
- ◆ Избыточное введение солей натрия.

В результате повышения осмолярности плазмы развивается дефицит воды в клетках, который проявляется возбуждением, беспокойством, делириозным состоянием и комой.

Гиперосмолярная гипернатриемическая кома характеризуется потерей сознания и резкой дегидратацией в сочетании с осмолярностью плазмы выше 340 мосм/л и повышением уровня натрия в крови до 170 ммоль/л и выше. При этом больных, осмолярность у которых не превышает 360 мосм/л, правильно проводимое лечение позволяет выводить из комы; при осмолярности плазмы более 360 мосм/л прогноз в большинстве случаев неблагоприятный, ее не снижает даже форсированное введение жидкости [Александров В.Н. и др., 1978]. Чаще всего это относится к больным с перитонитом, тяжелой черепно-мозговой травмой, кровоизлиянием в мозг, после остановки сердечной деятельности.

Гиперосмолярный гипергликемический синдром — это состояние, характеризующееся увеличением осмолярности плазмы за счет резкого увеличения концентрации глюкозы в крови в сочетании с гиповолемией и симптомами дегидратации. Кроме повышения глюкозы, гиперосмолярность при сахарном диабете может быть обусловлена увеличением уровня кетоновых тел и их предшественников — ненасыщенных жирных кислот. Гиперосмолярность при диабете является одной из основных причин или по крайней мере спутником инсулинорезистентности, т.е. неспособности собственного инсулина регулировать уровень глюкозы вследствие нарушения контакта его с мембраной клетки, куда инсулин должен провести глюкозу. Этот контакт сложен, зависит от состояния клеточного рецептора на инсулин, осмолярности, состояния системы аденилциклаза—цАМФ—фосфодиэстераза и т.д. Каждые 180 мг% глюкозы создают осмолярность 10 мосм/л. Уровень глюкозы повышается только во внеклеточной жидкости из-за относительного дефицита инсулина, что и поддерживает высокую осмолярность плазмы.

Крайняя степень проявления гиперосмолярного гипергликемического синдрома — гиперосмолярная гипергликемическая кома, которая может быть двух видов: кетоацидотическая гипергликемическая диабетическая кома (КГДК) и гиперосмолярная гипергликемическая некетоцидотическая кома (ГГНК). Среди диабетических ком выделяют еще одну патогенетическую разновидность — гиперлактоцидемическую кому (ГЛК). Однако, кроме перечисленных, существуют многочисленные смешанные, переходные и атипичные формы диабетической комы. Изучение этиологии и патогенеза КГДК, ГГНК и лактоацидоза показало, что эти патологические состояния не являются специфическим осложнением сахарного диабета и могут развиваться у больных с тяжелыми инфекционными, соматическими, наследственными и другими заболеваниями, при травме, шоке, гипоксии и др. Критерии дифференциальной диагностики диабетических ком представлены в табл. 4.43.

Кетоацидотическая гипергликемическая диабетическая кома (КГДК). В основе патогенеза кетоацидоза и кетоацидотической комы лежит нарастающий дефицит инсулина. При

Т а б л и ц а 4.43. Критерии дифференциальной диагностики диабетических ком
[Williams R., Porte S., 1986]

Биохимические показатели	КГДК	ГГНК	ГЛК
Гликемия	+++ в среднем 30,6 ммоль/л	++++ до 260,85 ммоль/л	Норма или до ++
Осмолярность плазмы, мосм/л	340—350	360—500	Норма
pH крови	7,2 и ниже	Норма	7,2 и ниже
Натрий крови	Снижение или норма	Резкое увеличение	Снижение или норма
Кетонурия	++++	Норма или +	Норма или +
Лактат крови, ммоль/л	1,3—2,0	Норма	Более 2,0

КГДК содержание глюкозы в крови нередко превышает 30,6 ммоль/л, при этом имеется четкая корреляция между уровнем гликемии и наличием комы. Осмолярность плазмы нарастает в короткий срок и составляет в среднем 345 мосм/л. Решающее значение в диагностике КГДК имеет определение в крови концентрации глюкозы и кетоновых тел. Понятие диабетического кетоацидоза включает целую группу состояний, внутри которой выделяют ряд промежуточных стадий. Так, состояния, характеризующиеся повышением кетоновых тел в крови и тканях без выраженного токсического эффекта и явлений дегидратации, расцениваются как кетоз (табл. 4.44). Прогрессирование патологического процесса приводит к развитию клинически выраженного кетоацидоза [Ефимов А.С. и др., 1986].

Т а б л и ц а 4.44. Лабораторные критерии оценки тяжести кетоацидотических состояний

Степень кетоацидотических состояний	Кетонурия	Уровень кетоновых тел, ммоль/л	pH артериальной крови
Кетоз легкий	От + до ++	0,10—0,20	Норма
Кетоз выраженный	От ++ до +++	0,20—0,55	Норма
Кетоацидоз	От +++ до ++++	0,55—1,25	Норма или ниже 7,35
Прекома	++++	Более 1,25	Ниже 7,35

Гиперосмолярная гипергликемическая некетогическая кома (ГГНК) встречается в 5—6 раз реже КГДК и возникает вследствие острой или подострой декомпенсации сахарного диабета [Ефремов А.С. и др., 1982]. В патогенезе ГГНК ведущее место отводится гипергликемии. Диагностика ГГНК основывается на следующих признаках:

- выраженная, быстро нарастающая гипергликемия без признаков кетоацидоза и с быстрым развитием гиперосмолярности до 400 мосм/л и выше;
- гипернатриемия;
- синдром дегидратации и гиповолемического коллапса;
- нарастание мозговой симптоматики (очень характерно для данного вида комы).

Гиперосмолярный гиперазотемический синдром — постоянный спутник ХПН. Осмолярность плазмы у больных с ХПН колеблется от 305 до 342 мосм/л. Не у всех больных и не всегда уровень осмолярности плазмы коррелирует с уровнем азотистых шлаков. Проведение сеансов гемодиализа приводит к снижению как азотемии, так и осмолярности вплоть до ее нормализации. Имеется четкая корреляционная зависимость между уровнем гиперосмолярности и длительностью ХПН: чем она продолжительнее, тем выше осмолярность.

Гиперосмолярная гиперазотемическая кома чаще всего определяется в терминальной фазе таких заболеваний, как сепсис, пиелонефрит, ОПН и ХПН. В патогенезе гиперосмолярной гиперазотемической комы большое значение имеют среднемoleкулярные токсины, обладающие выраженной нейротоксической активностью, способностью вызывать гипертензию; нарушения водно-электролитного баланса, гиперазотемия и некоторые другие факторы. Ведущим компонентом увеличения осмолярности крови является резкое повышение концентрации мочевины за короткий срок. Именно темпами увеличения концентрации мо-

чевины определяется глубина комы. У большинства больных с гиперосмолярной гиперазотемической комой выражены задержка жидкости, гиперкалиемия. Осмолярность плазмы обычно превышает 360 мосм/л. Консервативная терапия этого вида комы без применения гемодиализа неэффективна.

Нарушения, не связанные с увеличением содержания осмотически активных веществ в плазме

Гиперосмолярный (эндогенный) синдром вследствие накопления в крови осмотически активных метаболитов. К основным осмотически активным веществам в плазме крови относятся глюкоза, натрий и мочевины. При наличии гиперосмолярности плазмы и нормальном содержании глюкозы, натрия и мочевины в крови можно говорить о гиперосмолярном синдроме вследствие накопления в крови осмотически активных метаболитов. Наиболее информативным биохимическим показателем, который характеризует осмотическое состояние и более тесно коррелирует с клиническим состоянием таких больных, является дискриминанта осмолярности (дОсм). дОсм — разность между измеренной на аппарате и рассчитанной величинами осмолярности. В норме этот показатель составляет не более 10 мосм/л.

Для сохранения нормальной функции клеток необходимо поддержание изоосмии между вне- и внутриклеточной средой. В условиях гиперосмии во внеклеточной жидкости в течение более 5—6 ч клетка вынуждена компенсаторно увеличивать количество «внутренних» осмолей в основном за счет накопления лактата, кетокилот, аминокислот и других осмотически активных веществ. Длительное сохранение гиперосмии на фоне эндокринно-обменных и трофических нарушений, часто встречающееся у больных, особенно в послеоперационном периоде, довольно быстро приводит к повреждению клеточных мембран. В результате этого происходит массивный выход из поврежденных клеток во внеклеточное пространство аминокислот, лактата и других продуктов клеточного метаболизма, что в конечном итоге и приводит к увеличению дОсм. Таким образом, превышение дОсм (более 10 мосм/л) свидетельствует о том, что в крови больного циркулируют осмотически активные метаболиты, отсутствующие в норме. Изменения осмолярности могут сами по себе агрессивно воздействовать на организм больного, но непосредственно повреждающий эффект проявляется при значениях осмолярности 400 мосм/л и выше. Динамическое определение дОсм является важным показателем при оценке клинического состояния больных. Увеличение дОсм тесно коррелирует с исходом заболевания, ухудшается прогноз у больных при возрастании дОсм более 40 мосм/л [Амчеславский В.Г. и др., 1984]. Важное значение имеет определение дОсм на фоне нормо- и гипоосмолярности плазмы, поскольку позволяет достоверно диагностировать синдром «больных клеток» — парадоксальную комбинацию увеличения дОсм на фоне нормо- и гипоосмолярности плазмы, гипонатриемии и задержки натрия почками (в моче его концентрация снижена) в отсутствие недостаточности натрия и задержки воды. Этот вид гипонатриемии обнаруживают у больных с тяжелыми ожогами, после больших травматических повреждений, хирургических операций и он является следствием поражения мембран клеток. Обычной ошибкой при лечении больных с синдромом «больных клеток» является применение дегидратационной терапии или введение натрийсодержащих растворов, что приводит к ухудшению состояния больных из-за декомпенсации процессов клеточно-тканевого метаболизма. Своевременная диагностика данного синдрома позволяет избежать таких ошибок, а также целенаправленно проводить терапию, стабилизирующую мембраны, улучшающую энергообмен и процессы транспорта в клетке.

Гиперосмолярный (экзогенный) синдром вследствие накопления в крови осмотически активных токсинов. В клинической практике наиболее частым проявлением гиперосмолярного синдрома вследствие накопления в крови осмотически активных токсинов является **гиперосмолярная алкогольная кома**. Это одна из наиболее частых форм гиперосмолярной комы. Осмолярность плазмы крови колеблется от 340 до 380 мосм/л. Концентрация основных осмотически активных веществ при алкогольной коме находится в пределах нормы. Уровень этанола в крови выше 100 мг% принято считать достаточным для развития алкогольной интоксикации; при таком уровне обычно отмечается атаксия, при уровне этанола выше 200 мг% — сонливость и дезориентированность. Уровень этанола выше 400 мг% сопровождается угнетением дыхательного центра и бывает смертельным. Каждые 100 мг% алкоголя в крови увеличивают осмолярность плазмы на 22 мосм/л, поэтому имеется четкая корреляция между уровнем осмолярности и степенью алкогольной интоксикации. В тех случаях, когда осмолярность плазмы не превышает 322 мосм/л, алкогольную интоксикацию можно не считать причиной развития комы.

Нарушения, связанные с водным дисбалансом

Гиперосмолярный гиповолемический синдром. Гиповолемия является ведущим фактором гиперосмолярности при острой и хронической потере воды. Особенность гиповолемической гиперосмолярности — это пропорциональное увеличение концентрационных показателей за счет резкого уменьшения объема жидкости. Наиболее частой причиной этого вида гиперосмолярности является потеря жидкости при рвоте, диарее, острых и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при желудочных и кишечных свищах, множественной механической травме. Выраженная дегидратация сопровождается потерей всех основных электролитов. Общие симптомы обезвоживания проявляются быстрее, чем при гиперосмолярном гипернатриемическом синдроме. Рано нарушается кровообращение, что приводит к шоку, нарушению сознания и развитию комы.

Гиперосмолярная гиповолемическая кома. Развитие комы сопровождается одновременным возникновением олигурии или анурии, что ведет к гиперазотемии, гипернатриемии, гиперкалиемии. Осмолярность плазмы составляет в среднем 342 мосм/л. Для инфузионной терапии гиперосмолярного синдрома расчет необходимого количества жидкости можно производить по формуле:

$$\text{дефицит воды} = \frac{M \times 0,6 (1 - 290)}{\text{измеренная осмолярность}},$$

где M — масса больного, кг; 290 — нормальное значение осмолярности, мосм/л.

Гипоосмолярный синдром характеризуется уменьшением осмолярности плазмы ниже 280 мосм/л. Гипоосмолярность обусловлена в основном снижением концентрации натрия в плазме. Характерные проявления гипоосмолярности — симптомы отравления водой: вялость, адинамия, беспокойство, рвота, тремор мышц. По мере снижения осмолярности эти симптомы нарастают, появляются признаки угнетения сознания, патологические рефлексы, судороги, развивается коматозное состояние. При снижении содержания натрия в плазме до уровня ниже 100 ммоль/л и осмолярности плазмы до 200 мосм/л развивается **гипоосмолярная кома**, наступает бульбарный паралич и больные погибают [Bevan D.R., 1978]. Хроническая гипоосмолярность до 230 мосм/л переносится больными без клинических проявлений, но быстрое снижение осмолярности с 290 до 260 мосм/л может привести к отеку мозга и смерти. Зачастую гипоосмолярность может стать причиной ошибочной диагностики у больных внутричерепной гематомы, кровоизлияния с характерной очаговой симптоматикой в виде односторонних гемипарезов, гемиплегий, патологических рефлексов. Точный диагноз этого синдрома, а следовательно, и правильная терапия возможны только на основании измерения осмолярности плазмы.

Смешанные нарушения осмобаланса

Сочетание различных вариантов, приведенных выше нарушений осмобаланса, относятся к смешанным формам. В клинической практике такие нарушения встречаются очень часто и являются наиболее тяжелыми вариантами осмотического дисбаланса. Нередко осмотический дисбаланс в начале заболевания проявляется как нарушение вследствие накопления в крови основных осмотически активных веществ (натрий, глюкоза), к которому в дальнейшем могут присоединиться изменения вследствие накопления в крови осмотически активных метаболитов или в результате нарушения гидратации. Сочетание гиперосмолярного гипергликемического синдрома с гиперазотемическим, также относится к смешанным нарушениям осмобаланса.

Клиническое применение осмометрии

Значение осмометрии для ранней диагностики ОПН. Основная задача врача-реаниматолога при ведении тяжелобольных — предупреждение развития такого грозного осложнения, как ОПН. Предупреждение развития ОПН основывается на ранней диагностике этого состояния. Классические индикаторы ОПН — креатинин и мочевина — повышаются в крови только тогда, когда в патологический процесс вовлечены более 50 % нефронов (на 3–4-й день олигурии), поэтому они в ранней диагностике ОПН роли не играют. Тщательное изме-

рение диуреза позволяет своевременно диагностировать ОПН более чем у 90 % больных, однако следует помнить, что олигурия нередко выявляется лишь через 24—48 ч после развития ОПН. С учетом патогенеза ОПН, в основе которого лежит преимущественное поражение канальцевого аппарата, для ранней диагностики ОПН чрезвычайно важно изучение осмотического концентрирования мочи канальцевым эпителием. В этой связи высокой прогностической ценностью обладает метод определения осмолярности мочи и клиренса свободной воды (КСВ) в максимально ранние сроки у больных с угрозой развития ОПН [Лыткин М.И. и др., 1985]. Величина осмолярности мочи 350—400 мосм/л является критическим уровнем, предшествующим ОПН, особенно в сочетании с низким выделением мочевины. Снижение осмолярности мочи до указанных значений тесно коррелирует со смертностью больных от ОПН. КСВ является чувствительным показателем концентрационной функции почек. В норме он составляет от -1,2 до -3,0 мл/мин и увеличивается, т.е. сдвигается в положительную сторону, при развитии почечной недостаточности. По увеличению КСВ можно диагностировать ОПН на 24—72 ч раньше, чем по изменению классических почечных показателей — креатинина, мочевины [Шестопалов А.Е. и др., 1989]. КСВ рассчитывают следующим образом: измеряют осмолярность мочи (Осм) и плазмы (Опл), отношение между которыми называется индексом осмолярности, в норме он равен 2,0—3,5. Затем рассчитывают осмотический клиренс (Сосм) — объем плазмы (в миллилитрах), полностью очищенной от осмотически активных веществ за 1 мин, по формуле:

$$\text{Сосм} = (V_m \cdot \text{Осм}) : \text{Опл},$$

где V_m — скорость мочеотделения, мл/мин.

КСВ представляет собой разность между минутным объемом мочи и осмотическим клиренсом.

$$\text{КСВ} = V_m - \text{Сосм}.$$

При назначении данного исследования необходимо указать объем мочи и время, за которое он получен, для расчета скорости мочеотделения. КСВ считается одним из надежных критериев ранней диагностики ОПН. Величины КСВ от -0,30 до -1,0 мл/мин указывают на сохранение осморегулирующей функции почек, увеличение этого показателя до уровня более -0,30 мл/мин свидетельствует о глубоких морфологических повреждениях с потерей гипертоничности мозгового вещества почек, определяющих способность концентрировать мочу. Осмолярность мочи и индекс осмолярности в начальный период преренальной (функциональной) ОПН не отличается от нормальных показателей. Прогрессивное увеличение осмолярности плазмы и низкая осмолярность мочи, а также соответственно значительное снижение индекса осмолярности являются одними из показателей поражения паренхимы почек (табл. 4.45).

Т а б л и ц а 4.45. Лабораторные показатели при различных формах ОПН
[Werb R., Linton A.L., 1979]

Показатели	Преренальная ОПН	Ренальная ОПН
Мочевина в моче, ммоль/л	>166,5	<166,5
Индекс осмолярности	>1,5	<1,5
КСВ, мл/мин	< -0,30	> -0,30

Значение осмометрии в оценке инфузионной терапии. Осмометрия играет важную роль в оценке адекватности инфузионной терапии. Для оценки корригирующей терапии наиболее целесообразно определять в те же временные интервалы осмолярность плазмы и мочи, осмотический клиренс и КСВ. Помимо указанных критериев оценки осмобаланса, не менее важное значение имеют определение и сопоставление количества осмотически активных веществ (ОАВ) в составе инфузионной терапии и экскретируемого организмом [Лыткин М.И. и др., 1985]. Суточную осмотическую экскрецию (СОЭ) рассчитывают по формуле:

$$\text{СОЭ, мосм/сут} = D, \text{ л/сут} \cdot \text{Осм мочи},$$

где D — суточный диурез, л.

Здоровый человек с массой тела 70 кг при питании, соответствующим 2000 ккал/сут, экскретировает 800 мосм ОАВ. В гиперкатаболической ситуации суточная экскреция ОАВ может достигать 1000 мосм и более. Для больных, оперированных на брюшной полости, суточная экскреция ОАВ при указанных стандартных условиях снижается до 700 мосм. Сопоставление величины экскреции и введения в составе инфузионной терапии ОАВ в расчете на 1 кг массы тела при известной величине такого соотношения, характерного для данной группы больных и вида оперативного вмешательства, позволяет проводить более адекватную инфузионную терапию, не оказывающую отрицательного воздействия на процессы восстановления осмотического баланса, а также функций органов и систем организма в процессе хирургического лечения. Для правильного проведения инфузионной терапии необходимо знать осмолярность растворов и плазмозаменителей для парентерального питания, так как осмолярность ряда из них значительно отличается от осмолярности плазмы больного (табл. 4.46).

Т а б л и ц а 4.46. Средняя осмолярность растворов для парентерального питания

Раствор	Осмолярность, мосм/л	Раствор	Осмолярность, мосм/л
Аминопептид	450	Мориамин	1210
Аминол	790	Натрия гидрокарбонат 4 %	800
Аминостерил Л600	1273	Полифер	302
Аминостерил-форте	1867	Полиглюкин	304
Альбумин 10 %	325	Полиамин	1110
Гидролизат казеина	360	Плазма	250—300
Гидролизина раствор	810	Реополиглюкин	331
Гемодез	270	Раствор Рингера—Лока	300
Глюкоза: 5 %	276	» хлорида натрия 0,9 %	290
10 %	1253	» сорбитола 6 %	
Гепастерил А	632	» Лабори	810
Гепастерил В	802	Желатиноль	607

Клиническое значение определения осмолярности спинномозговой жидкости. Существует тесная взаимосвязь между осмотическими показателями крови и СМЖ: соотношение осмолярности СМЖ/плазма крови в норме приблизительно равно 1. Величина ликворного давления находится в обратной связи с осмолярностью крови и СМЖ. На этом основано использование для лечения острой внутричерепной гипертензии осмотических диуретиков (мочевина, маннитол и др.). Величина ликворного давления во многом зависит от концентрации натрия в крови и СМЖ и находится в обратной связи с осмолярностью СМЖ. Повышая осмолярность крови введением гипертонических растворов, мы увеличиваем осмолярность СМЖ. Это включает механизмы осморегуляции, устраняющие градиент СМЖ/кровь, прежде всего за счет повышения концентрации основного иона осморегуляции — натрия в СМЖ.

Вслед за натрием, так как это наиболее гидрофильный ион, увеличивается содержание воды в СМЖ. В связи с этим при проведении инфузионной терапии, корригирующей нарушения осмотического состояния крови, и особенно при дегидратационной терапии у нейрохирургических больных следует учитывать вероятную направленность осмотических показателей в СМЖ. Это особенно важно при назначении осмотических диуретиков, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на исходы тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ). Применение осмотических диуретиков в лечении больных с ЗЧМТ приводит к повышению осмолярности плазмы крови, которое сохраняется свыше 18 ч. При увеличении осмолярности плазмы крови более 310 мосм/л резко возрастает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Поэтому у всех больных в условиях гиперосмии свыше 310 мосм/л гипотензивное действие осмодиуретиков незначительно и приводит к развитию «феномена отдачи». Причинами этого являются преобладание вазогенного характера отека мозга в первые дни после травмы, а также увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Осмотически активные вещества при этом могут проникать через нарушенный гематоэнцефалический барьер в ткань мозга, вызывая вторичное увеличение внутричерепного давления и ухудшая состояние больного. Применение осмотических диуретиков в этих условиях ведет к еще большему повышению осмолярности и выведению воды. Поэтому лабо-

раторными критериями к назначению осмотических диуретиков являются следующие показатели [Исхаков О.С., 1985]:

- нормо- и гипоосмолярность плазмы крови;
- умеренная гиперосмолярность плазмы крови до 310 мосм/л;
- КСВ не более -0,66 мл/мин, осмолярность мочи не менее 400 мосм/л;
- уровень натрия плазмы крови не более 150 ммоль/л.

Значения показателей выше указанных являются противопоказанием к применению осмотических диуретиков при ЗЧМТ. В этих случаях комплекс лечебных мероприятий должен быть направлен на нормализацию кровообращения, метаболизма мозга, устранение его гипоксии, а также коррекцию водно-электролитных и гормональных расстройств. Для нормализации ликворного давления следует использовать быстродействующие салуретики (лазикс, урегит), эуфиллин, выведение ликвора, а при гиперосмолярности, обусловленной гипернатриемией, — салуретики, избирательно выводящие натрий (альдактон, бринальдикс).

При благоприятном течении ЗЧМТ осмотические нарушения носят транзиторный характер, достигая максимальных значений к 3—5-му дню (в среднем 336 мосм/л), с последующей нормализацией осмолярности плазмы и СМЖ по мере улучшения состояния больного. В очень тяжелых случаях ЗЧМТ гиперосмолярность плазмы и СМЖ может сохраняться в течение 2 нед с последующей нормализацией и тенденцией к гипоосмии к 4-й неделе [Бургман Г.П. и др., 1982]. Развитие стойкой гиперосмии плазмы крови и СМЖ вместе с высоким КСВ является неблагоприятным признаком течения ЗЧМТ. При неблагоприятном течении ЗЧМТ с летальным исходом отмечается стойкое нарастание осмолярности плазмы и СМЖ, ко дню смерти она обычно выше 360 мосм/л. Повышение осмолярности плазмы и СМЖ выше 360 мосм/л, можно рассматривать как критерий необратимости травмы и совместно с другими клиническими данными критерием гибели мозга.

ОНКОМЕТРИЯ

В характеристику коллоидно-осмотического состояния крови входят величины интегральных показателей белкового и водно-электролитного обмена (коллоидно-онкотическое давление и осмолярность), а также содержание их основных составляющих в плазме крови: концентрация электролитов, неэлектролитов, коллоидов, объем плазмы. Коллоидно-онкотическое давление (КОД) плазмы является ведущим критерием оценки распределения жидкости между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами. По изменениям осмолярности и ее составляющих судят в основном о величине кристаллоидной фракции плазмы и концентрационной способности почек, а по величине КОД и ее составляющих — о коллоидной части осмотического давления. Этот «коллоидный компонент» общего коллоидно-осмотического состояния имеет огромное значение для процессов обмена воды на уровне капиллярного русла. Замедленная проницаемость коллоидов через капиллярную стенку, их агрегатное состояние, соотношение КОД и гидростатического давления в капилляре определяют распределение жидкости: процессы фильтрации, абсорбции, перехода геля в золь, а также участвуют в транспорте субстратов, метаболитов и медиаторов.

Поддержание постоянства давления крови зависит от удержания в сосудистом русле воды при гидростатическом давлении, превосходящем таковое интерстициальной жидкости. При этом гидростатическое давление способствует перемещению жидкости во внесосудистое пространство. В отсутствие эффективно противодействующего этому процессу коллоидно-онкотического давления произошла бы быстрая потеря воды из сосудистого русла. В отличие от клеточных мембран стенки капилляров проницаемы для небольших молекул, поэтому натрий почти не оказывает осмотического эффекта в кровеносных капиллярах. Наименьшей из молекул, концентрация которых значительна в кровотоке, но вне кровеносных сосудов низкая, является молекула альбумина (молекулярный вес 65 000). В норме стенка капилляров мало проницаема для него, поэтому концентрация альбумина в крови является наиболее важным фактором, противостоящим общему гидростатическому давлению. В артериальном устье капилляров общее давление крови приблизительно 30 мм рт.ст. (4 кПа). Оно состоит из суммы гидростатического и коллоидно-онкотического давлений, причем на долю КОД приходится минимум около 20 мм рт.ст. (2,66 кПа). Преобладающее «фильтрационное» давление, определяемое разностью общего и коллоидно-онкотического давлений, будет положительным, равным 10 мм рт.ст. (1,33 кПа) и направленным из просвета капилляра в интерстиций, что способствует инфильтрации его водой и кристаллоидами. В венозном конце капилляра

ляров гидростатическое давление снижается, а КОД остается прежним, в результате чего происходит обратная фильтрация кристаллоидов в плазму. Таким образом, в физиологических условиях поддерживается динамическое равновесие и происходит обмен жидкости между интерстициальным и сосудистыми пространствами. В норме КОД плазмы крови равно 25 мм рт.ст. или 3,4 кПа [Weil M.H. et al., 1974]. Из белков плазмы наибольший вклад в величину КОД вносят альбумины — 65—80 %, глобулины — 16—18 %, фибриноген — 2 % (Weil M.H. et al., 1979). Поскольку белки имеют весьма небольшое значение для величин измеряемой осмолярности плазмы крови, результаты измерения осмолярности не могут быть использованы для оценки КОД. Прямое измерение КОД проводят с помощью приборов — онкометров. При патологии динамическое равновесие и обмен жидкости между внутри- и внесосудистыми пространствами нарушается. При уменьшении содержания альбумина в крови (острая кровопотеря, высокий уровень катаболизма, печеночная недостаточность, потери белка с мочой и др.) КОД плазмы снижается, жидкость усиленно покидает сосудистое русло, в связи с чем ухудшаются реологические свойства крови (сгущение, замедление кровотока) и наводняется внесосудистый сектор (интерстициальный отек). Определение КОД наиболее важно при отеке легких, экстракорпоральном кровообращении, инфузионной терапии шока и в послеоперационном периоде. Степень снижения КОД плазмы у реанимационных больных является важным прогностическим показателем развития отека легких. Если КОД уменьшается до 12 мм рт.ст. и ниже, а концентрация альбумина в сыворотке — до 24—22 г/л, вероятность развития отека легких чрезвычайно велика. Измерение КОД является высокоинформативным критерием эффективности и рациональности инфузионной терапии. Уменьшение КОД до уровня ниже 15 мм рт.ст. во время массивного переливания кристаллоидных растворов может привести к отеку легких [Кишкун А.А. и др., 1991]. В связи с этим при интенсивной терапии в послеоперационном периоде у больных выбор средств инфузионной терапии должен проводиться с учетом КОД плазмы, причем лучше вводить коллоидные растворы для устранения гиповолемии; несмотря на то что при этом увеличивается нагрузка на сердце, развития отека легких не происходит.

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ (КОС)

Кислотно-основным состоянием (КОС) называется соотношение концентрации водородных и гидроксильных ионов в биологических средах. Регуляторными системами, которые непосредственно обеспечивают постоянство pH крови, являются буферные системы крови и тканей и физиологические системы организма (легкие, почки, печень и желудочно-кишечный тракт).

Показатели КОС

Для оценки состояния КОС используют определение комплекса показателей, основными из которых являются pH и PCO_2 крови. Для этих целей широко применяются анализаторы газов крови различных фирм.

pH — величина активной реакции крови.

PCO_2 — парциальное давление углекислого газа. Напряжение двуокиси углерода отражает концентрацию углекислоты в крови. Углекислота, входящая в состав бикарбонатного буфера, находится в равновесии с двуокисью углерода, растворенного в крови, а та в свою очередь — с двуокисью углерода воздуха легочных альвеол. Вентиляция легких и свободная диффузия двуокиси углерода из крови в воздух альвеол являются факторами, обуславливающими соответствующие значения PCO_2 . Изменения PCO_2 могут быть результатом нарушения дыхания или доставки углекислоты в легкие.

Концентрация HCO_3^- в крови. HCO_3^- — вторая составляющая бикарбонатного буфера. В процессе дыхания происходит удаление летучей углекислоты. Почки регулируют концентрацию углеводов в крови путем реабсорбции и выделения нелетучих углекислот. Изменение концентрации HCO_3^- может быть результатом метаболических нарушений или почечной декомпенсации.

BE — избыток или дефицит оснований. В результате накопления кислот в организме сумма концентраций буферных анионов крови понижается, а при увеличении щелочей — повышается, образуя так называемые актуальные буферные основания. Разница между актуальной и полагающейся концентрациями буферных оснований указывает на нехватку (-BE) или избыток (+BE) буферных оснований крови. Изменения PCO_2 лишь в небольшой степе-

ни оказывают воздействие на концентрацию буферных оснований, поэтому данный параметр позволяет оценивать величину метаболических нарушений или величину метаболической компенсации.

PO₂ — парциальное давление кислорода. Напряжение кислорода в крови характеризует фракцию растворенного кислорода, которая составляет менее 10 % общего количества кислорода в крови. Однако растворенный кислород находится в динамическом равновесии между кислородом эритроцитов и ткани, поэтому при характеристике гипоксии основным показателем является PO₂.

Насыщение гемоглобина кислородом — HbO₂sat — определяет актуальную степень насыщения гемоглобина кислородом и выражается в процентах относительно суммарной емкости Hb по связыванию кислорода.

Показатели КОС в норме представлены в табл. 4.47.

Т а б л и ц а 4.47. Показатели КОС в норме

Показатель	Артериальная кровь	Венозная кровь
pH	7,36—7,44	7,26—7,36
PCO ₂ , мм рт.ст.	36—45	46—58
BE, ммоль/л	(-2,3) — (+2,3)	(-2,3) — (+2,3)
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	22—26	24—28
PO ₂ , мм рт.ст.	80—100	37—42
HbO ₂ sat, %	92—98	70—76

Формы нарушений КОС

В том случае, когда компенсаторные механизмы организма не способны предотвратить сдвиги концентрации водородных ионов, наступает расстройство КОС. При этом наблюдаются два противоположных состояния. Ацидоз характеризуется увеличением концентрации водородных ионов выше нормальных пределов, при этом pH уменьшается. Снижение величины pH ниже 6,8 вызывает смерть. Если концентрация водородных ионов уменьшается (соответственно pH растет), наступает состояние алкалоза. Предел совместимости с жизнью достигается при величине pH 8,0. Нарушения КОС оценивают главным образом на основании определения значений истинного pH, напряжения CO₂ и избытка или дефицита оснований в крови. В оценке результатов КОС существуют понятия «компенсированные», «субкомпенсированные» и «некомпенсированные нарушения». При компенсированном нарушении КОС абсолютные показатели PCO₂ и BE выше или ниже нормальных, но отношения их друг к другу такие же, как в норме, и pH крови не изменяется. При субкомпенсированных нарушениях изменяются КОС и соотношения указанных параметров, но pH остается в пределах нормы. Некомпенсированные нарушения КОС сопровождаются изменением pH крови. При оценке нарушений показателей КОС всегда необходимо помнить, что они тесно взаимосвязаны с водно-электролитным дисбалансом.

Дыхательный ацидоз

Дыхательный (респираторный) ацидоз — избыточное накопление углекислоты в крови в результате недостаточной вентиляционной функции легких или увеличения «мертвого» пространства. Снижение pH ниже нормальных значений свидетельствует о декомпенсированном ацидозе. О компенсации судят по изменению показателей при повторных исследованиях (нормализация pH крови, рост BE и HCO₃⁻). Критерии оценки степени тяжести дыхательного ацидоза представлены в табл. 4.48.

Причины гиперкапнии (гиперкарбии):

- недостаточный объем спонтанной вентиляции;
- ошибочный выбор параметров ИВЛ;
- тяжелые двусторонние поражения легких (бронхиальная астма, эмфизема легких и пневмосклероз).

Т а б л и ц а 4.48. Критерии оценки степени тяжести дыхательного ацидоза

Степень тяжести	pH	PCO ₂	BE
Легкая	7,35–7,30	45–50	(–2,3)–(+2,3)
Средняя	7,29–7,21	51–60	(–2,3)–(+2,3)
Тяжелая	7,20 и ниже	Выше 61	(–2,3)–(+2,3)

Острый дыхательный ацидоз представляет собой наиболее опасное нарушение КОС, развивающееся остро в связи с декомпенсацией функции внешнего дыхания. По мере снижения pH возникают электролитные сдвиги с тенденцией к увеличению фосфатов и калия в плазме. Основная компенсация дыхательного ацидоза осуществляется почками и путем форсированного выведения H⁺ и хлоридов, а также повышением реабсорбции ионов HCO₃⁻, что и находит отражение в увеличении избытка оснований (BE⁺). Главными в лечении дыхательного ацидоза являются мероприятия, направленные на улучшение легочной вентиляции (искусственная вентиляция легких) и лечение основного заболевания.

Дыхательный алкалоз

Дыхательный (респираторный) алкалоз — снижение количества углекислоты в крови ниже нормы в результате гипервентиляции. Он возникает при резком увеличении дыхательной функции легких. Причины гипокапнии:

- гипервентиляция;
- черепно-мозговая травма;
- тканевая гипоксия (анемии, шок, сепсис);
- травматические повреждения легких;
- интоксикация салицилатами;
- гиперкомпенсация метаболического ацидоза.

Повышение pH выше нормы свидетельствует о декомпенсированном алкалозе. О компенсации судят по изменению показателей при повторных исследованиях (нормализация pH, снижение BE и HCO₃⁻). Основной механизм естественной компенсации заключается в усилении экскреции бикарбоната почками и задержке ионов водорода. Компенсацию определяют по соотношению HCO₃⁻/PCO₂. Критерии оценки степени тяжести дыхательного алкалоза представлены в табл. 4.49.

Т а б л и ц а 4.49. Критерии оценки степени тяжести дыхательного алкалоза

Степень тяжести	pH	PCO ₂	BE
Легкая	7,45–7,48	34–28	(–2,3)–(+2,3)
Средняя	7,49–7,58	27–20	(–2,3)–(+2,3)
Тяжелая	7,59 и выше	19 и ниже	(–2,3)–(+2,3)

Лечение респираторного алкалоза сводится к нормализации дыхания и лечению основного заболевания. Необходимо помнить, что если гипервентиляция устраняется быстро, у больного может развиваться метаболический ацидоз вследствие активного включения почечной компенсации.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз — это снижение HCO₃⁻ во внеклеточной жидкости, отражающее либо накопление нелетучих кислот, либо потерю оснований. Основные причины накопления ионов H⁺ в организме следующие:

- 1) дефицит выведения CO₂;
- 2) неадекватное снабжение клеток кислородом;
- 3) аномальное образование кислот;
- 4) неадекватное выведение нециркулирующих кислот.

Метаболический ацидоз возникает в результате:

- диабетического кетоза в связи с накоплением β -оксимасляной кислоты;
- почечной недостаточности в связи с задержкой калия;
- шока как проявления анаэробного метаболизма, развивающегося в связи с неадекватной перфузией тканей;
- голодания;
- детской диареи;
- согревания после гипотермии;
- неадекватной перфузии при искусственном кровообращении;
- длительной непроходимости кишечника;
- окклюзии магистральных артерий;
- остановки сердца;
- как компенсация респираторного алкалоза.

Критерии оценки степени тяжести метаболического ацидоза представлены в табл. 4.50.

Т а б л и ц а 4.50. Критерии оценки степени тяжести метаболического ацидоза

Степень тяжести	pH	PCO ₂	BE
Легкая	7,35—7,30	35—45	(-2,3)—(-5,0)
Средняя	7,29—7,21	35—45	(-5,1)—(-10,0)
Тяжелая	7,20 и ниже	35—45	-10,1 и ниже

Уменьшение pH ниже нормальных значений свидетельствует о декомпенсированном ацидозе. О компенсации судят по изменению показателей при повторных исследованиях (нормализация pH крови и снижение PCO₂). Компенсация метаболического ацидоза происходит двумя путями: дыхательным (снижение PCO₂) и почечным (выведение H⁺ и хлоридов, а также повышение реабсорбции ионов HCO₃⁻). Для установления патогенетических механизмов метаболического ацидоза и определения правильной тактики ведения больного следует измерить концентрацию электролитов в сыворотке и рассчитать анионный интервал (АИ). Анионный интервал — это косвенная мера анионов в сыворотке, соответствующая разнице между концентрацией натрия и суммой концентраций хлоридов и бикарбоната в сыворотке:

$$\text{АИ} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-).$$

В норме АИ составляет 12±4 мэкв/л [Вудли М., Уэлан А., 1995]. Все виды метаболического ацидоза, за исключением солянокислого (причина — потеря хлоридов), возникают в результате снижения уровня гидрокарбоната в сыворотке без соответствующего повышения концентрации ионов хлора, т.е. сопровождаются увеличением АИ. Существенную информацию о происхождении метаболического ацидоза могут дать исследования осмолярности плазмы и определение концентрации лактата в крови.

Лечение метаболического ацидоза проводят внутривенным введением 4,2 % раствора NaHCO₃ (бикарбонат). Расчет проводят по формуле:

$$4,2 \text{ \% раствор NaHCO}_3, \text{ мл} = 0,3 \times \text{BE} \times \text{M} \text{ (масса тела больного, кг)}.$$

При введении больному бикарбоната необходимо помнить, что лучше недолить его внутривенно, чем перелить, поэтому после введения большей части раствора необходимо повторное исследование КОС; если pH достигла 7,2, введение бикарбоната необходимо прекратить, если нет — продолжить. Следует помнить, что метаболический ацидоз сопровождается внутриклеточной гиперкалиемией и гипокалиемией в сыворотке, поэтому таким больным показан контроль за уровнем калия в сыворотке. Если при коррекции ацидоза уровень калия начинает падать, необходимо вводить его внутривенно. Нужно следить и за уровнем кальция в сыворотке, поскольку относительный алкалоз, возникающий при коррекции метаболического ацидоза, может снизить концентрацию ионизированного кальция. Таким больным показано переливание свежей крови, так как со свежей кровью в организм поступает бикарбонат.

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз — это первичный избыток оснований с ВЕ выше нормы, приводящим к повышению рН крови. Он возникает в результате:

- потерь H^+ и Cl^- через желудочно-кишечный тракт;
- потерь K^+ (цирроз печени, диуретики);
- увеличения HCO_3^- из-за введения щелочных растворов, метаболизации цитрата, гиперкомпенсации респираторного ацидоза, потерь внеклеточной жидкости.

Критерии оценки степени тяжести метаболического алкалоза представлены в табл. 4.51.

Таблица 4.51. Критерии оценки степени тяжести метаболического алкалоза

Степень тяжести	рН	PCO_2	ВЕ
Легкая	7,45—7,48	35—45	от +2,3 до + 5,0
Средняя	7,49—7,58	35—45	» +5,1 » +10,0
Тяжелая	7,59 и выше	35—45	+10,1 и выше

Увеличение рН выше нормальных значений свидетельствует о декомпенсированном алкалозе. О компенсации судят по изменению показателей при повторных исследованиях (нормализация рН и рост PCO_2). Всегда необходимо помнить, что нет алкалоза без снижения Cl^- и K^+ в крови, поэтому таким больным при коррекции алкалоза показано определение электролитов в сыворотке каждые 4 ч. Весьма важным при выработке тактики лечения больных с метаболическим алкалозом является определение уровня хлоридов в моче (см. раздел «Хлор в моче»).

Лечение метаболического алкалоза должно включать комплекс мероприятий: кислую диету (белковую), назначение слабых растворов соляной кислоты внутрь (восстановление потерь ионов хлора), внутривенное введение аскорбиновой кислоты в больших количествах, KCl (компенсация гипокалиемии и гипохлоремии), NaCl , назначение препаратов, ингибирующих карбоангидразу, — диакарб (блокирует реабсорбцию HCO_3^- почками). При лечении больных с метаболическим алкалозом необходимо контролировать рН мочи. Если рН мочи щелочная, это говорит о компенсированном алкалозе, если кислая — то лечебные мероприятия необходимо интенсифицировать и постараться перевести рН мочи из кислой в щелочную.

Смешанные нарушения КОС

Смешанные нарушения КОС (табл. 4.52) обычны в острой стадии заболеваний и часто предсказуемы на основании клинического состояния. Необходима тщательная оценка компенсаторных изменений рН, PCO_2 и HCO_3^- . Определение АИ у больных со смешанными нарушениями КОС позволяет установить патогенетические механизмы метаболического ацидоза. Наиболее опасны однонаправленные сдвиги КОС: дыхательный и метаболический ацидоз, дыхательный и метаболический алкалоз, приводящие к значительным изменениям рН. Лечение смешанных нарушений КОС должно быть направлено на устранение вызывающих их процессов.

Таблица 4.52. Клинические формы смешанных нарушений КОС

Нарушения	рН	PCO_2	ВЕ
Дыхательный и метаболический ацидоз	7,30 и ниже	46,0 и выше	-2,3 и ниже
Дыхательный и метаболический алкалоз	7,50 и выше	34,0 и ниже	+2,3 и выше
Дыхательный ацидоз и метаболический алкалоз	7,30—7,48	46,0 и выше	+2,3 и выше
Дыхательный алкалоз и метаболический ацидоз	7,30—7,48	34,0 и ниже	-2,3 и ниже

Дыхательный и метаболический ацидоз может развиваться у больного с разлитым гнойным перитонитом в раннем послеоперационном периоде, при тяжелой форме ДВС-синдрома, «шоковом» легком, диабетической коме, в предтерминальном состоянии любой этиологии. В большинстве случаев эти нарушения носят декомпенсированный характер ($pH < 7,35$) с высоким уровнем PCO_2 и значительным дефицитом оснований. Если преобладает дыхательный компонент, связывание избытка CO_2 приводит к накоплению оснований (+BE).

Дыхательный и метаболический алкалоз встречается реже, может сопровождать черепно-мозговую травму с отеком мозга, неукротимую рвоту. При данном виде нарушений КОС pH крови быстро нарастает ($> 7,50$), PCO_2 резко падает, BE устойчиво повышается. Для правильной коррекции дыхательного и метаболического алкалоза необходимо вначале уточнить характер электролитных нарушений (чаще всего — внутриклеточный дефицит калия) и затем провести их коррекцию.

Дыхательный ацидоз и метаболический алкалоз — очень неблагоприятное нарушение КОС, так как оба сдвига синергично ухудшают состояние больного, поскольку накопление CO_2 , являющееся элементом компенсации метаболического алкалоза, стимулирует дыхательный центр, вызывая гипервентиляцию и вторичное нарастание алкалоза.

Дыхательный алкалоз и метаболический ацидоз относят к наиболее частым разнонаправленным нарушениям КОС. При данном виде нарушений, до тех пор, пока гипервентиляция компенсирует ацидотические сдвиги и pH крови остается в пределах нормы, лечение должно быть направлено на коррекцию метаболизма и тканевой гипоксии.

ДИАГНОСТИКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Оценка показателей КОС играет важнейшую роль в диагностике и оценке тяжести дыхательной недостаточности (ДН) и гипоксии. В реаниматологической практике острую дыхательную недостаточность (ОДН) разделяют на первичную и вторичную. Первичная ОДН развивается при поражении органов и систем, входящих в анатомо-физиологический комплекс внешнего дыхания; вторичная ОДН — при развитии патологического процесса в системах, непосредственно не относящихся к органам дыхания и регулирующих его систем (недостаточность функции переноса газов кровью, недостаточность тканевого дыхания). В клинической практике часто встречается сочетание первичной и вторичной ОДН, однако в начальном периоде, как правило, превалирует одна из них.

В основе нарушений функции внешнего дыхания и гипоксии при первичной ОДН лежат патологические процессы в органах дыхания, приводящие к уменьшению альвеолярной вентиляции, нарушению равномерности распределения газов, соотношения вентиляции и кровотока в легких, а также диффузии газов через альвеолярные мембраны в кровь легочных капилляров. Основным диагностическим критерием ОДН является развитие у больных гипоксемии, сопровождающейся или не сопровождающейся гиперкапнией. Исходя из этого в практической реаниматологии выделяют паренхиматозный (гипоксемический) и вентиляционный (гиперкапнический) типы ОДН, возможен также смешанный тип [Касиль В.Л., 1987]. Для паренхиматозной ОДН характерны изменения в паренхиме легких, сопровождающиеся нарушениями соотношения вентиляция/кровоток в сосудах альвеол. Вентиляционный тип ОДН характеризуется нарушением вентиляции всех или большинства респиронов в результате их непосредственного поражения или нарушений центральной регуляции дыхания. В зависимости от парциального напряжения кислорода и насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови выделяют степень тяжести ОДН и гипоксии, представленную в табл. 4.53 [Зильбер А.П., 1984].

Т а б л и ц а 4.53. Степень тяжести ОДН и гипоксии

Степень тяжести	PO_2 , мм рт.ст./кПа	HbO ₂ sat, %
Умеренная дыхательная недостаточность	60/8,0	90
Тяжелая дыхательная недостаточность	40/5,3	75
Гипоксическая кома	30/4,0	60
Гипоксическая смерть	20/2,7	35

Одновременно с гипосемией отмечается увеличение PCO_2 (свыше 50 мм рт.ст.) и снижение рН крови ниже 7,2, что удостоверяет тяжелую степень ОДН. Большинство органов и тканей адекватно функционируют, пока насыщение артериальной крови кислородом не снижается до 50 % ($PO_2 = 27$ мм рт.ст.). Ниже этого уровня чувствительность тканей организма к гипоксемии различна. Так, скелетные мышцы способны продолжать извлекать кислород, даже если напряжение кислорода в артериальной крови равно почти нулю, в то время как головной мозг не может извлекать кислород из крови при напряжении кислорода ниже 15—20 мм рт.ст. Артериальное PO_2 ниже 30 мм рт.ст. (насыщение гемоглобина <50 %) является опасным и потенциально смертельным.

Определив степень недостатка кислорода и избытка углекислоты, мы узнаем лишь, что имеет место ОДН, и получаем представление о ее тяжести. Следующим этапом исследований должно быть установление главного патогенетического механизма ОДН. Наиболее доступным показателем в установлении патогенетических механизмов ОДН является определение напряжения кислорода в артериальной крови при дыхании воздухом и последующем дыхании кислородом. Важным показателем эффективности потребления кислорода в легких является разница между альвеолярным напряжением кислорода (APO_2) и его артериальным давлением (PO_2): $APO_2 - PO_2$. Напряжение кислорода во вдыхаемом воздухе (BPO_2) равно 149 мм рт.ст. В альвеолах концентрация и напряжение кислорода ниже, так как наряду с кислородом альвеолярный воздух содержит CO_2 . Альвеолярное напряжение CO_2 принято считать равным его артериальному давлению (PCO_2). Тогда альвеолярное напряжение кислорода можно рассчитать по формуле:

$$APO_2 = BPO_2 - 1,25 \cdot PCO_2.$$

Альвеолярно-артериальная разница напряжения O_2 объясняет влияние всех причин недостаточности переноса кислорода через альвеолярно-артериальные мембраны, хотя величина ее не находится в прямой зависимости от степени нарушения переноса O_2 . У здоровых лиц при дыхании воздухом эта разница составляет 10—15 мм рт.ст. Она увеличивается с возрастом и у лиц старше 70 лет может достигать 30 мм рт.ст. У больных с ОДН при дыхании воздухом разница $APO_2 - PO_2$ может возрастать до 60 мм рт.ст. и выше. Увеличение альвеолярно-артериальной разницы обусловлено в основном следующими факторами: увеличением участков легких с малым соотношением вентиляция/кровоток, ограничением диффузии O_2 через альвеолярно-капиллярную мембрану и увеличением легочного шунтирования. Последнее наблюдается при ателектазах, коллапсе, ушибе и отеке легких, пневмонии; при открытии прекапиллярных артериовенозных шунтов и увеличении кровотока через бронхиальные и субплевральные капилляры; при дефектах перегородок сердца и незаращении артериального протока с шунтом справа налево; гемангиоме легкого.

В норме при дыхании 100 % кислородом PO_2 повышается до 200—400 мм рт.ст., что свидетельствует об отсутствии нарушений диффузии в легких. Если же PO_2 в артериальной крови при этом не достигает 100 мм рт.ст., то это говорит о том, что имеется значительный шунт в легких — от 30 до 50 % [Зильбер А.П., 1977]. При высоком альвеолярном шунте гипоксемия снижается незначительно при дыхании больного 100 % кислородом, потому что альвеолярный кислород в зонах шунтирования не вступает в контакт с капиллярной кровью. В основном при дыхании воздухом альвеолярно-артериальная разница по O_2 вызывается эффектом венозного примешивания. При дыхании 100 % кислородом альвеолярно-артериальная разница полностью вызвана за счет истинного венозного примешивания. Таким образом, с помощью повторных измерений APO_2 и PO_2 , проводимых сначала при дыхании воздухом, а затем 100 % кислородом, можно отделить ту часть альвеолярно-артериальной разницы, которая является результатом нарушения вентиляционно-перфузионного отношения и диффузии, от обусловленной шунтированием.

Между PCO_2 в крови и продукцией углекислоты существует прямая зависимость, а между PCO_2 и альвеолярной вентиляцией — обратная. Если альвеолярная вентиляция становится недостаточной для элиминации выработанной организмом углекислоты, PCO_2 повышается. Повышение PCO_2 до уровня, превышающего 50 мм рт.ст., диагностируется как вентиляционная недостаточность. Важное значение в диагностике нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений в легких имеет артериально-альвеолярная разность для $CO_2 = PCO_2 - PCO$ альвеолярное. У здоровых людей величина разности колеблется от 0,3 до 4,7 мм рт.ст. [Голиков А.П. и др., 1979]. Физиологический смысл артериально-альвеолярной разности для CO_2 раскрывается через понятие о вентилируемых, но не перфузируемых альвеолах или альвеолярном мертвом пространстве, альвеолярном газовом шунте. Наиболее показательные изменения — появление артериально-альвеолярной разности

СО₂ — отмечаются при тромбоэмболии в системе легочной артерии, при которой часть альвеол полностью лишается кровотока, но продолжает вентилироваться.

Оценивая степень тяжести ОДН, необходимо учитывать не только глубину гипоксии и/или гиперкапнии, но и состояние компенсаторных механизмов. Одно из них — изменение сродства гемоглобина к кислороду, которое оценивается по уровню 2,3-ДФГ (см. «2,3-ДФГ в сыворотке»).

Для правильной оценки степени тяжести ОДН необходимо сделать небольшое уточнение относительно «нормальных» величин давления газов крови. Если для 25-летнего здорового человека РО₂ артериальной крови составляет 70 мм рт.ст. — гипоксемия, РСО₂ — 55 мм рт.ст. — гиперкапния, то для 60-летнего больного с хроническим заболеванием легких эти цифры — обычное состояние, при котором он вполне работоспособен. Цианоз не является абсолютным признаком ДН. Зависимость между степенью гипоксемии и появлением цианоза представлена в табл. 4.54.

Т а б л и ц а 4.54. Зависимость между степенью гипоксемии и появлением цианоза [Сайкс М.К. и др., 1974]

Цианоз	Артериальное РО ₂ , мм рт.ст.	HbOsat, %
Отсутствует	>55	>85
Варьирует	40—55	70—85
Отмечается	<40	<70

На проявление цианоза влияет также концентрация гемоглобина: полицитемия его усиливает, анемия — ослабляет.

В основе вторичной ОДН лежит прежде всего резкое повышение потребности органов и тканей в кислороде. На ранних этапах вторичной ОДН снижения РО₂ и HbOsat может и не быть, но почти всегда отмечаются тканевая гипоксия и артериальная гипокапния (за счет компенсаторной гипервентиляции легких). В основе гипоксемии при вторичной ОДН лежат нарушение транспорта кислорода тканям и усвояемость его ими. Наиболее частой причиной вторичной ОДН служат нарушения гемодинамики: сердечная недостаточность, выраженная гиповолемия, артериальная гипотензия, нарушения периферического кровообращения. При этих патогенетических механизмах ОДН нарушается не только доставка тканям О₂ (напряжение и содержание кислорода при этом могут быть нормальными), но и удаление из них продуктов метаболизма. Компенсация при этом в основном осуществляется за счет большей экстракции О₂ из крови, что ведет к выраженному увеличению артериовенозной разницы по кислороду.

Меньшее значение в патогенезе вторичной ОДН имеют снижение кислородной емкости крови при анемии и связанное с ней уменьшение содержания кислорода в артериальной крови. При этом ОДН — результат снижения кислородной емкости крови вследствие количественных и качественных изменений гемоглобина. Уменьшение содержания кислорода в артериальной крови отмечается на фоне нормального артериального РО₂.

Одним из важных патогенетических факторов, приводящих ко вторичной ОДН, является шунтирование крови на периферии слева направо. Такое шунтирование развивается при травматическом шоке, массивной кровопотере, в раннем постреанимационном периоде. Общим для этой формы ОДН является артериализация венозной крови (синдром «алой вены») независимо от того, связана ли подобная оксигенация с нарушением диффузии кислорода через гистогематическую мембрану (уменьшение площади диффузии, повышение мембранного сопротивления, резкое возрастание скорости тканевого кровотока и др.), сбросом в венозную систему через артериовенулярные анастомозы артериальной крови или со значительным повышением сродства гемоглобина к кислороду, приводящим к высокому содержанию оксигемоглобина в венозной крови. Эта форма ОДН неблагоприятна в связи с тем, что при ней может отмечаться заметное снижение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду и, следовательно, организм лишается достаточно мощного компенсаторного механизма, направленного на улучшение диффузии О₂ в кровь легочного капилляра. Для ОДН вследствие периферического шунтирования крови характерно снижение артериовенозной разницы по кислороду. ОДН, как первичная, так и вторичная, не является изолированным нарушением аппарата внешнего дыхания, так как быстро приводит к глубоким изменениям во всех органах и тканях. В связи с трудностью определения РО₂ в тканях для оценки степени тяжести гипоксии в клинике используют такие показатели, как определение лактата и пирувата, а также соотношения лактат/пируват (см. соответствующий раздел).

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА

Железо в сыворотке

Общее содержание железа в организме «стандартного» человека составляет около 4,2 г. Примерно 75—80 % его общего количества входит в состав гемоглобина, 20—25 % железа являются резервными, 5—10 % входят в состав миоглобина, около 1 % содержится в дыхательных ферментах, катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях [Творогова М.Г., Титов В.Н., 1993]. Нормальные величины содержания железа в сыворотке приведены в табл. 4.55. 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 (гемоглобин, миоглобин);
- участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы, СОД и др.);
- транспорт и депонирование железа (трансферрин, гемосидерин, ферритин).

Т а б л и ц а 4.55. Содержание железа в сыворотке в норме [Тиц У., 1986]

Возраст	Содержание железа	
	мкг/дл	ммоль/л
Новорожденные	100—250	17,90—44,75
Дети до 2 лет	40—100	7,16—17,90
Дети старше 2 лет	50—120	8,95—21,48
Взрослые:		
мужчины	50—160	8,95—28,64
женщины	40—150	7,16—26,85

Обмен железа

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 следующих причин:

- возраста, обеспеченности организма железом;
- состояния желудочно-кишечного тракта;
- количества и химических форм поступающего железа;
- количества и форм прочих компонентов пищи.

Для оптимального всасывания железа необходима нормальная секреция желудочного сока. Прием 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, а также полифенольные соединения, которые 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 В₆ 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 секретруется энтероцитами в просвет кишечника, где он загружается железом, после чего проникает в энтероцит. В нем он освобождается от железа, после чего возвращается к исчер-

ченной каемке и вступает в новый цикл. Источником мукозного трансферрина является не сам энтероцит, а печень, из которой этот белок поступает в кишечник с желчью. На базальной стороне энтероцита мукозный трансферрин отдает железо своему плазменному 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 ферритина переходит в плазму крови. Перед включением в ферритин или трансферрин двухвалентное железо превращается в трехвалентное. Наиболее интенсивное всасывание железа происходит в проксимальных отделах тонкой кишки (в двенадцатиперстной и тощей) и отсутствует в подвздошной кишке. Регуляция всасывания железа достигается за счет синтеза мукозного трансферрина, концентрация которого в энтероцитах при дефиците железа возрастает. 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 эритроцитов, клетка теряет способность поглощать этот элемент. Количество железа, поступающего в клетку, прямо пропорционально числу 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 гемоглобина ведет к индукции биосинтеза рецепторов трансферрина, и, напротив, при повышении запасов железа в клетке число рецепторов на ее поверхности снижается. Железо, высвободившееся из трансферрина внутри клетки, связывается с ферритином, который доставляет железо в митохондрии, где оно включается в состав гема. Помимо синтеза гема, двухвалентное железо используется в митохондриях для синтеза железосерных центров.

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 костный мозг. За счет распада гемоглобина в сутки высвобождается около 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 путем фагоцитоза более 10^{11} старых эритроцитов в сутки [Авцын А.П., 1990]. 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 гемоглобина, 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 гемоглобина. Гемоглобин, поступающий в плазму крови при распаде эритроцитов, специфически связывается с гаптоглобином, что предупреждает его фильтрацию через почки. Железо, освободившееся после распада гемоглобина в системе мононуклеарных фагоцитов, снова связывается с трансферрином и вступает в новый цикл синтеза гемоглобина. В прочие ткани трансферрин доставляет в 4 раза меньшее количество железа, чем в костный мозг. Общее содержание железа в организме человека, входящее в состав гемоглобина, составляет 3000 мг, в составе миоглобина содержится около 125 мг железа, печень содержит около 700 мг железа, представленного преимущественно ферритином.

Железо выделяется из организма в основном путем слущивания слизистой оболочки кишечника и с желчью. Оно теряется также с волосами, ногтями, мочой и потом. Общее количество выделяемого таким образом железа составляет у здорового мужчины 0,6—1 мг в сутки, а у женщин репродуктивного возраста — более 1,5 мг. Такое же количество железа усваивается из съеданной пищи, что составляет 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 беременности.

Таким образом, концентрация железа в сыворотке зависит от резорбции в желудочно-кишечном тракте, накопления в кишечнике, селезенке и костном мозге, от синтеза и распада гемоглобина и его потери организмом.

При некоторых патологических состояниях и заболеваниях содержание железа в сыворотке изменяется. В табл. 4.56 представлены основные признаки дефицита и избытка железа в организме человека.

Т а б л и ц а 4.56. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка железа в организме человека [Авцын А.П., 1990]

Заболевания, синдромы и признаки дефицита железа	Заболевания, синдромы и признаки избытка железа
Гипохромная анемия Миоглобиндефицитная миокардиопатия Атрофический ринит Атрофический глоссит Дизгевзия и анорексия Гингивит и хейлит Наследственная и врожденная сидеропеническая атрофия слизистой оболочки носа, зловонный насморк (озена) Железодефицитная эзофагопатия (в 5—20 % дисфагия) Синдром Пламмера—Винсона (в 4—16 % случаев предрак и рак пищевода) Атрофический гастрит Миоглобиндефицитная атония скелетных мышц Койлонихия и другие трофические изменения ногтей	Наследственный гемохроматоз Миокардиопатия с гиперэластозом эндокарда (сидероз сердца) Гепатоз с пигментным циррозом Сидероз и фиброз поджелудочной железы Бронзовый диабет Спленомегалия Гипогенитализм Вторичный сидероз при талассемии и других заболеваниях Профессиональный сидероз легких и сидероз глаза Ятрогенный трансфузионный сидероз Аллергическая пурпура Локальная липомиодистрофия на месте внутримышечных инъекций препаратов железа

Железодефицитные состояния (гипосидероз) — одно из наиболее распространенных заболеваний человека. Формы их клинических проявлений разнообразны и варьируют от латентных состояний до тяжелых 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, т.е. до возникновения гипохромной анемии. При дефиците железа страдает весь организм, а гипохромная анемия — это поздняя стадия болезни.

В 1983 г. П.М. Альперин и Ю.Г. Митерев предложили новую классификацию железодефицитных анемий, которая в полной мере отражает все основные этиологические факторы, приводящие к развитию этой формы анемии. Они выделяют:

- постгеморрагические анемии;
- нутритивные (алиментарные) анемии;
- анемии при повышенном расходе железа в организме (например, при беременности, лактации, росте и созревании);
- железодефицитные анемии при исходно недостаточном уровне железа;
- железодефицитные анемии при его недостаточной резорбции (например, постгастрорезекционные, агастральные, анэнтеральные);
- при перераспределении железа в результате инфекции, при воспалительных и опухолевых процессах;
- при нарушении транспорта железа (например, гипотрансферринемические и атрансферринемические).

К современным методам ранней диагностики гипосидероза относятся 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. 4.57.

Избыточное содержание железа в организме называют «сидерозом» или «гиперсидерозом». Он может иметь местный и генерализованный характер. Различают экзогенный и эндогенный сидероз. Экзогенный нередко наблюдается у шахтеров, участвующих в разработке красных железных руд, у электросварщиков. Сидероз шахтеров может выражаться в массивных отложениях железа в ткани легких. Местный сидероз встречается при попадании в ткань 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.

Т а б л и ц а 4.57. Показатели обмена железа в норме и при различных видах анемий
[Авцын А.П., 1990]

Показатели метаболизма железа	Норма	Железодефицитная анемия	Инфекционная, опухолевая анемия	Нарушение синтеза гема и глобина
Железо сыворотки, мкг/дл:				
— мужчины	50—160	<50	<50	>180
— женщины	40—150	<40	<40	>170
ОЖСС, мкг/дл	250—400	>400	180	200
Коэффициент насыщения, %	15—54	<15	<15	>60
Ферритин, мкг/л	58—150	<10—12	>150	160—1000

Гемосидерин представляет собой агрегат гидроокиси железа, соединенного с белками, гликозаминогликанами и липидами. Гемосидерин образуется внутри клеток мезенхимной и эпителиальной природы. Очаговое отложение гемосидерина, как правило, наблюдается на месте кровоизлияний. От гемосидероза надо отличать тканевое «ожелезнение», которое наблюдается при пропитывании некоторых структур (например, эластических волокон) и даже нейронов головного мозга коллоидным железом. Это имеет место при некоторых психических заболеваниях, в частности при болезни Пика, некоторых гиперкинезах, а также при бурой индурации легких. Особой формой наследственных отложений гемосидерина, возникающего из ферритина в результате нарушения клеточного метаболизма, является гемохроматоз. При этом заболевании особенно большие отложения железа наблюдаются 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.

В 1971 г. I. H. Dagg и соавт. предложили клиническую классификацию гиперсидерозов. Различают следующие формы гиперсидероза:

- паренхиматозные формы (с преимущественным отложением железа в клетках паренхимы). К ним относятся: первичный наследственный гемохроматоз, сидероз при некоторых видах цирроза печени, вторичный сидероз при портокавальном анастомозе, сидероз при врожденной атрансферринемии;
- «ретикулоэндотелиальные» формы, к которым относятся: генерализованные отложения железа при хронических рефрактерных (к специфическому лечению) анемиях, гемолитических анемиях, многократных гемотрансфузиях, при избыточном парентеральном введении железа, сидерозе банту;
- локальные формы: идиопатический гемосидероз легких, легочно-почечный синдром Гудпасчера и гемосидероз почечного происхождения при ночной пароксизмальной гемоглобинурии.

Определение железа сыворотки крови дает представление об уровне транспортируемого железа в плазме крови, связанного с трансферрином. Большие вариации содержания железа в сыворотке крови, возможность его увеличения при некротических процессах в тканях (острый гепатолитизис), его снижение при воспалительных процессах ограничивают диагностическое значение измерения железа сыворотки. Измеряя только содержание железа в сыворотке крови, мы не получим информации о причинах нарушенного обмена железа. Для этого необходимо определять содержание в крови трансферрина и ферритина.

Общая железосвязывающая способность сыворотки

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) является показателем концентрации в сыворотке трансферрина. Однако следует учитывать, что при оценке содержания трансферрина по результатам определения ОЖСС данный метод исследования завышает значения трансферрина на 16—20 %, поскольку при более чем половинном насыщении

трансферрина железо связывается с другими белками [Булганов А.А. и др., 1991]. Под ОЖСС понимается не абсолютное количество трансферрина, а количество железа, которое может связаться с трансферрином. Вычитая количество железа сыворотки из ОЖСС, мы узнаем ненасыщенную, или латентную, железосвязывающую способность. Принцип расчета:

$$\text{ненасыщенная железосвязывающая способность} = \text{ОЖСС} - \text{железо сыворотки.}$$

В норме ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки крови составляет в среднем 50,2 ммоль/л (279 мкг/дл). Пределы колебаний нормальных значений ОЖСС представлены в табл. 4.58, основные заболевания и состояния, при которых может изменяться содержание ОЖСС в крови, приведены в табл. 4.59.

Таблица 4.58. Общая железосвязывающая способность сыворотки в норме

Возраст	Нормальные значения ОЖСС	
	мкг/дл	ммоль/л
Дети до 2 лет	100—400	17,90—71,60
Взрослые	250—400	44,75—71,60

Таблица 4.59. Основные причины изменения содержания ОЖСС

Состояния, при которых величины повышены	Состояния, при которых величины понижены
Гипохромные анемии	Пернициозная анемия
Поздние сроки беременности	Гемохроматоз
Хроническая кровопотеря	Гемолитическая анемия
Острый гепатит	Атрансферринемия
Истинная полицитемия	Хронические инфекции
Дефицит железа в пище, при нарушении всасывания	Хроническое отравление железом
	Хронические заболевания печени (не всегда)
	Серповидно-клеточная анемия
	Нефроз
	Печеночная недостаточность
	Квашиоркор
	Злокачественные опухоли
	Талассемия

На основании определения железа в сыворотке и ОЖСС рассчитывают коэффициент насыщения — процент, который составляет железо сыворотки крови от ОЖСС. В норме этот коэффициент колеблется от 16 до 54, составляя в среднем 31,2. Формула расчета:

$$\text{Коэффициент насыщения} = (\text{железо сыворотки} : \text{ОЖСС}) \times 100.$$

Трансферрин в сыворотке

Трансферрин относится к бета-глобулинам. Главная функция трансферрина — это транспорт всосавшегося железа в его депо (печень, селезенка), в ретикулоциты и их предшественники в костном мозге. Трансферрин способен также 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 четырех формах: апотрансферрина, лишенного железа; двух моноферриформ, содержащих железо в одном из обоих участков связывания, и диферритрансферрина. 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 — это процент, который составляет железо сыворотки от трансферрина. В норме процент насыщения трансферрина железом составляет 20—55 %. Формула расчета:

$$\text{коэффициент насыщения} = (\text{железо сыворотки} : \text{трансферрин}) \times 100.$$

Определение трансферрина в сыворотке является наиболее достоверным тестом оценки железодефицитных анемий. Нормальные его величины представлены в табл. 4.60.

Т а б л и ц а 4.60. Содержание трансферрина в сыворотке в норме

Обследуемые	Содержание трансферрина	
	мг/дл	г/л
Новорожденные	130—275	1,30—2,75
Взрослые	200—320	2,00—3,20
Беременные	305	3,05

Основными причинами снижения содержания трансферрина в сыворотке крови являются 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 в сыворотке может быть повышенной при железодефицитной анемии, у женщин при беременности в последнем триместре и приеме оральных контрацептивов.

Выделяют 4 типа нарушений содержания трансферрина в сочетании с изменениями концентрации железа и ОЖСС.

- 1-й тип — повышение содержания трансферрина с понижением уровня железа сыворотки. Обнаруживается при железодефицитных анемиях и является одним из наиболее важных признаков при установлении причины анемии. Подобные же изменения наблюдаются при беременности и в детском возрасте, однако они менее выражены. Увеличение содержания трансферрина в этих случаях связано с усилением его синтеза.
- 2-й тип — повышение концентрации трансферрина и уровня железа в сыворотке. Отмечается при использовании оральных противозачаточных средств и объясняется действием эстрогенных компонентов этих препаратов.
- 3-й тип — снижение содержания трансферрина и повышение концентрации железа в сыворотке. Такие изменения обнаруживаются при условиях, ведущих к увеличению железа в органах-депо: идиопатический гемохроматоз, или в случаях гипопластических, гемолитических и мегалобластических анемий, что является следствием угнетения синтеза белка под влиянием высоких концентраций железа.
- 4-й тип — снижение содержания трансферрина и железа в сыворотке крови. Встречается при многочисленных патологических состояниях: белковом голодании, острых и хронических инфекциях, циррозе печени, хирургических вмешательствах, опухолях и др.

Ферритин в сыворотке

Ферритин — растворимый в воде комплекс гидроокиси железа с белком апоферритином. Он находится в клетках печени, селезенки, 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 является основным белком человека, депонирующим железо. Ферритин и гемосидерин содержат 15—20 % общего количества железа в организме. Хотя в сыворотке крови ферритин

присутствует в небольших количествах, его концентрация в сыворотке отражает запасы железа в организме. Содержание ферритина в сыворотке в норме представлено в табл. 4.61. Низкие значения ферритина — это первый показатель уменьшения запасов железа в организме. Определение ферритина в клинической практике позволяет улучшить диагностику нарушений метаболизма железа. Определение ферритина в сыворотке крови используется для диагностики и мониторинга дефицита или избытка железа, дифференциальной диагностики анемий, слежения за развитием опухолей.

Т а б л и ц а 4.61. Содержание ферритина в сыворотке в норме

Возраст	Содержание ферритина, нг/мл (мкг/л)
Новорожденные	25—200
1 мес	200—600
2—5 »	50—200
6 мес—15 лет	40—140
Взрослые: мужчины	85—130
женщины	58—150

Определение ферритина может давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты при воспалениях, опухолях, патологии печени, когда его содержание может быть увеличено. В ряде случаев у пациентов, находящихся на гемодиализе, отмечают парадоксально повышенный уровень ферритина при аккумуляции железа в клетках РЭС, при этом в костном мозге может быть одновременно дефицит железа. Поэтому при оценке обмена железа следует проводить комплексные исследования (табл. 4.62).

Повышение содержания ферритина в сыворотке крови может быть выявлено при следующих заболеваниях: при избыточном содержании железа (например, при гемохроматозе, при некоторых заболеваниях печени), при воспалительных процессах (легочные инфекции, остеомиелит, артрит, системная красная волчанка, ожоги), при некоторых острых и хронических заболеваниях с поражением печеночных клеток (алкогольное поражение печени, гепатит), при раке молочной железы, остром миелобластном и лимфобластном лейкозе, лимфогранулематозе. Однако наибольшее значение определение ферритина имеет при диагностике нарушений метаболизма железа. Снижение содержания ферритина выявляется при железодефицитной и гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом. Основные критерии диагностики дефицита железа см. в табл. 4.62.

Т а б л и ц а 4.62. Критерии диагностики дефицита железа [Демидова А.В., 1993]

Исследуемые показатели	Норма	Латентный дефицит железа	Железодефицитная анемия
Гемоглобин, г/л:			
— мужчины	130—160	>130	<130
— женщины	120—150	>120	<120
Сывороточное железо, ммоль/л:			
— мужчины	8,95—28,64	<7,5	<7,5
— женщины	7,16—26,85	<6,0	<6,0
ОЖСС, ммоль/л	44,75—71,60	>71,60	>71,60
Ферритин, мкг/л:			
— мужчины	85—130	<40	<12
— женщины	58—150	<40	<12

Использование определения ферритина в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний основано на том, что в отдельных органах и тканях с новообразованиями (острый миелобластный и лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, опухоли печени) нарушается депонирование железа, что приводит к увеличению ферритина в сыворотке, а также усиленному выходу его из клеток при их гибели.

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Медь в сыворотке

Медь — один из важнейших незаменимых микроэлементов (МЭ), необходимых для жизнедеятельности человека. В организме взрослого человека содержится 1,57—3,14 ммоль меди, причем половина этого количества приходится на мышцы и кости, а 10 % — на ткани печени. Ключевую роль в обмене меди играет печень. Нормальные величины содержания меди в сыворотке представлены в табл. 4.63.

Т а б л и ц а 4.63. Содержание меди в сыворотке в норме [Тиц У., 1986]

Обследуемые	Содержание меди	
	мг/дл	мкмоль/л
Дети:		
до 6 мес	20—70	3,14—10,99
» 6 лет	90—190	14,3—29,83
» 12 »	80—160	12,56—25,12
Взрослые:		
мужчины	70—140	10,99—21,98
женщины	80—155	12,56—24,34
Беременные	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 (табл. 4.64). Ряд белков — ферментов содержат до 4 ионов меди и более.

Т а б л и ц а 4.64. Важнейшие медьсодержащие ферменты человека [Авцын А.П., 1990]

Ферменты	Молекулярная масса	Функция
Церулоплазмин	132 000	Окисление железа, биогенных аминов, транспорт меди
Супероксиддисмутаза	32 000	Дисмутация супероксида
Дофамин-бета-гидроксилаза	290 000	Гидроксилирование дофамина
Тирозиназа	46 000	Гидроксилирование тирозина
Аминоксидаза, спермин-оксидаза, гистаминаза	180 000—195 000	Окисление первичных аминов
Цитохромоксидаза	140 000	Терминальное окисление и синтез АТФ
Уратоксидаза	112 000—125 000	Окисление мочевой кислоты в аллантоин

Важнейшим из них является церулоплазмин — мультифункциональный белок, обладающий активностью ферроксидазы, аминоксидазы и частично супероксиддисмутазы, участвующий в гомеостазе меди и играющий роль реактанта острой фазы в воспалительных процессах, защищающий липидные мембраны от перекисного окисления. Медь в сыворотке 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 холестерина, триглицеридов и фосфолипидов за счет угнетения липопротеинлипазы, которая действует на ЛПОНП, превращая их в структуры, близкие ЛПНП; при недостаточности фермента этот процесс нарушается, что приводит к гиперхолестеринемии. Кроме этого, медь входит в со-

став аполипопротеида ЛПНП (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. 4.65 и 4.66.

Т а б л и ц а 4.65. Нарушения метаболизма при недостаточности 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	Аминоксидаза соединительной ткани (лизилоксидаза)
Поражение ЦНС	Гипоплазия миелина	Цитохром-С-оксидаза
Поражение ЦНС	Нарушение синтеза катехоламинов	Дофамин-бета-гидроксилаза

Т а б л и ц а 4.66. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка меди [Авцын А.П., 1990]

Дефицит меди в организме	Избыток меди в организме
Наследственные формы гипо- и дискупреоза: болезнь Менкеса (болезнь «курчавых волос» с тяжелым поражением ЦНС); синдром Марфана (аномалии скелета, эластических и коллагеновых волокон, разрыв аневризмы аорты, арахнодактилия и др.). Болезнь Вильсона—Коновалова: размягчение в головном мозге, крупноузловой цирроз печени, гиперкупрурия; синдром Элерса—Данло (наследственная мезенхимальная дисплазия, связанная с дефицитом лизилоксидазы). Первичная (идиопатическая) эмфизема легких.	Неспецифическая гиперкупремия при острых и хронических воспалительных заболеваниях, ревматизме, бронхиальной астме, заболеваниях почек, печени, инфаркте миокарда и некоторых злокачественных новообразованиях, заболеваниях крови: лейкозы, лимфогранулематоз, гемохроматоз, большая и малая талассемия, мегалобластная и апластическая анемия.
Медьдефицитные коллагено- и эластопатии (аортопатии, артериопатии, аневризмы).	Профессиональный гиперкупреоз (медная лихорадка, пневмокозиоз).
Медьдефицитные заболевания костного скелета и суставов.	Отравление медьсодержащими препаратами
Медьдефицитные анемии алиментарного происхождения.	Гемодиализный гиперкупреоз.
Медьдефицитные состояния при полном парентеральном питании (анемия).	Применение пероральных контрацептивов, эстрогенов.

Цинк в сыворотке

Содержание цинка в сыворотке в норме составляет 70—150 мкг/дл, или 10,7—22,9 мкмоль/л.

Запасы цинка в организме невелики, у взрослого человека содержится всего 22,9—30,6 ммоль, т.е. 1,5—2 г. Скелетные мышцы наиболее богаты цинком и содержат 62,6 % всего количества этого МЭ. Выходу цинка из депо способствуют глюкокортикоиды. На клеточном уровне цинк стимулирует образование полисом, тормозит катализируемое железом свободнорадикальное окисление. Для перехода из одной фазы клеточного цикла (деление клеток) в другую необходимо наличие цинка, его недостаток блокирует этот процесс, поэтому содержание цинка в сперматозоидах очень высокое (1900 мкг/г). Цинк играет важную роль в нуклеиновом обмене, процессах транскрипции, стабилизации нуклеиновых кислот, белков и особенно компонентов биологических мембран, а также в обмене витамина А. В основном (около 90 %) цинк выводится из организма с калом и 2—10 % — с мочой.

Цинк содержится более чем в 200 металлоферментах, участвующих в самых различных метаболических процессах, включая синтез и распад углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот (табл. 4.67).

Т а б л и ц а 4.67. Важнейшие цинксодержащие ферменты человека

Фермент	Молекулярная масса	Функция
Алкогольдегидрогеназа	80 000	Окисляет этанол, другие спирты, стероиды, витамин А
РНК-полимераза	700 000	Синтез РНК
ДНК- полимераза	109 000	Синтез ДНК
Щелочная фосфатаза	80 000	Формирование эпифизарного хряща
Карбонат-дегидрогеназа (карбоангидраза)	29 000	Удаление CO ₂ из организма

Диагноз «цинк-дефицитное состояние» ставят в том случае, если содержание цинка в крови менее 13 мкмоль/л, еще более низкая концентрация этого МЭ в сыворотке (8,2±0,9 мкмоль/л) является неблагоприятным прогностическим признаком [Авцын А.П., 1990].

Цинк участвует в следующих биологических процессах [Cunningham-Runolles S., 1996]:

- ◆ рост и деление клеток: наиболее часто прослеживается связь между задержкой роста и деления клеток с угнетением активности ферментов нуклеинового и белкового обмена. Цинк обеспечивает обратимость процессов денатурации ДНК;
- ◆ кератогенез: при дефиците цинка наблюдается облысение, сопровождающееся обширными поражениями кожи. У больных хроническим язвенным дерматитом отмечается взаимосвязь между содержанием цинка и тяжестью течения дерматита. Препараты цинка дают хороший клинический эффект при энтеропатическом акродерматите;
- ◆ остеогенез: при дефиците цинка отмечается угнетение активности щелочной фосфатазы в хондроцитах эпифизарного хряща, снижается зольность костей, т.е. цинк участвует в процессах кальцификации;
- ◆ заживление ран: цинк оказывает стабилизирующее действие на цитоплазматические мембраны, препятствуя высвобождению гидролитических ферментов, таких как катепсин D и коллагеназа, контролирующей скорость распада поврежденных тканей. Прием 50 мг сульфата цинка повышает скорость заживления послеоперационных ран;
- ◆ воспроизводительная функция: при дефиците цинка наступает угнетение сперматогенеза и развития первичных и вторичных половых признаков;
- ◆ иммунный ответ: дефицит цинка сопровождается снижением уровня гормона вилочковой железы — тималина, угнетением образования антител, снижением числа лимфоцитов. Для функции Т- и В-лимфоцитов важное значение имеет цинксодержащий фермент 5-нуклеотидаза, участвующий в метаболизме пуринов. Недостаточность этого фермента отмечена при врожденном дефекте Т-лимфоцитов;
- ◆ вкус, обоняние: на фоне дефицита цинка вначале ухудшается и теряется аппетит, а затем снижаются и извращаются вкус и обоняние. Механизм действия цинка на вкусовой анализатор объясняется наличием его в специальном белке — густине, вырабатываемом в околоушных слюнных железах. Этот белок специфически связывается с мембранами вкусовых сосочков и регулирует поступление в них питательных веществ;
- ◆ взаимосвязь цинка с инсулином: цинк необходим для образования кристаллических форм инсулина, в виде которых происходит депонирование инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка цинка представлены в табл. 4.68.

Т а б л и ц а 4.68. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка цинка [Авцын А.П., 1990]

Дефицит цинка в организме	Избыток цинка в организме
Эндогенный дефицит цинка: врожденные пороки развития плода и новорожденных (гидроцефалия, микро- и анофтальмия, расщепления неба, искривление позвоночника, пороки сердца и др.).	Первичная остеосаркома. Ишемическая болезнь сердца.

Дефицит цинка в организме	Избыток цинка в организме
<p>Наследственный энтеропатический акродерматит.</p> <p>Экзогенный дефицит цинка алиментарного происхождения и при нарушениях всасывания — болезнь Прасада (тяжелая железodefицитная анемия, карликовость, половое недоразвитие).</p> <p>Идиопатическая гипогенезия и дизосмия.</p> <p>Дерматит, гипогенезия и гипосмия при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, после гастрэктомии и др., а также при алкогольном циррозе и других заболеваниях печени. Замедленное заживление ран.</p> <p>Цинкдефицитное атоническое кровотечение у матери, преждевременные роды и врожденные уродства плода.</p> <p>Ятрогенный дефицит цинка при парентеральном питании и длительном лечении цитостатиками, L-пеницилламином и D-гистидином.</p> <p>Заболевания крови: лейкозы, лимфомы, пернициозная анемия</p>	<p>Артериосклероз.</p> <p>Отравление цинксодеждающими соединениями.</p>

Кобальт в сыворотке

Содержание кобальта в сыворотке в норме составляет 0,20—0,28 мкг/дл, или 33,9—47,5 нмоль/л.

У здорового человека кобальт содержится в основном в печени, почках и мышечной ткани. Основной биологической функцией кобальта в организме является его присутствие в молекуле витамина В₁₂, поэтому недостаточность кобальта рассматривается как недостаточность витамина В₁₂. Кобальт выводится из организма главным образом с мочой.

Определение кобальта играет важную роль при дифференциации В₁₂-дефицитной анемии от фолиеводефицитной, при которой концентрация кобальта в крови находится в пределах нормы. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка кобальта представлены в табл. 4.69.

Т а б л и ц а 4.69. Важнейшие заболевания, синдромы, признаки дефицита и избытка кобальта [Авцын А.П., 1990]

Дефицит кобальта в организме	Избыток кобальта в организме
<ol style="list-style-type: none"> 1. Недостаточность витамина В₁₂. 2. Наследственная пернициозная анемия, атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, фуникулярный миелоз. 3. Пернициозная анемия при инвазии широким лентецом. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Профессиональные отравления с поражением органов дыхания, кроветворения, сердечно-сосудистой и нервной систем, сопровождающиеся аллергическим дерматитом, хроническим бронхитом, пневмонией и пневмосклерозом. 2. Кобальтовая миокардиопатия. Алиментарно-токсическая кобальтовая миокардиодистрофия с декомпенсацией, полицитемией и гиперплазией щитовидной железы.

Марганец в крови

Содержание марганца в норме: сыворотка — 0,05—0,07 мкг/дл, или 9,1—12,7 нмоль/л; цельная кровь — 0,4—1,4 мкг/дл, или 73—255 нмоль/л.

В норме у здорового человека содержание марганца в костях, особенно трубчатых, а также в печени и почках выше, чем в других органах. В основном этот МЭ экскретируется с калом и незначительно с мочой. Марганец содержится во многих металлоферментах, участвующих в самых различных метаболических процессах (табл. 4.70), либо служит в качестве активатора ферментов [Скокий П.Г., Лабинский А.И., 1990].

У человека описан наследственный дефект синтеза пируваткарбоксилазы, проявляющийся клинически в виде лактат- и пируватацидоза, неврологических расстройств и прогрессирующей умственной отсталости, известный под названием «подострый энцефаломиелит», или болезнь Ли.

Т а б л и ц а 4.70. Важнейшие марганецсодержащие ферменты

Фермент	Молекулярная масса, дальтон	Функция
Аргиназа	120 000	Расщепление аргинина с образованием мочевины
Пируваткарбоксилаза	500 000	Синтез углеводов из пировиноградной кислоты
Супероксиддисмутаза (Mn-СОД)	80 000	Дисмутация супероксида

Mn-СОД содержится преимущественно в митохондриях в отличие от Cu,Zn-СОД, которая содержится в цитозоле клеток. При недостаточности Mn-СОД супероксид вступает в реакцию с пероксидом с образованием гидроксильного радикала, который способен вызвать перекисное окисление липидов и повреждение мембран митохондрий. При гипербарической оксигенации, длительном употреблении алкоголя, гипоксиях и других условиях, способствующих образованию супероксидного радикала, активность Mn-СОД существенно возрастает.

Марганец выполняет функцию активатора целого ряда ферментов, относимых в первую очередь к киназам, карбоксилазам и трансферазам. Гликозилтрансферазы играют важную роль в синтезе гликозаминогликанов и гликопротеидов. При дефиците марганца отмечается снижение активности этих ферментов, обуславливающее аномалии развития скелета.

Марганец участвует в следующих биологических процессах:

- оказывает заметное влияние на процессы глюконеогенеза и регуляцию уровня глюкозы в крови. Марганец также необходим для нормальной секреции инсулина, причем степень угнетения секреторного механизма у больных с недостаточностью марганца усиливается по мере стимуляции выделения инсулина лекарственными препаратами. Снижение синтеза инсулина при недостаточности марганца объясняется гибелью бета-клеток панкреатических островков. Активность Mn-СОД в альфа- и бета-клетках поджелудочной железы ниже, чем в других тканях, поэтому снижение активности фермента при дефиците марганца существенно повышает чувствительность железы к повреждающим действиям супероксидных радикалов;
- усиливает действие гормонов гипофиза, половых гормонов, инсулина, стимулирует рост организма, способствует кроветворению, повышает катаболизм белков, предупреждает отложение холестерина в стенках сосудов. Обнаружена взаимосвязь между обменом марганца и ретинолом, тиамином, аскорбиновой кислотой, кальциферолом, токоферолом;
- дефицит марганца отражается в первую очередь на формировании скелета как во внутриутробный, так и постнатальный периоды жизни;
- дефицит марганца приводит к развитию атаксии новорожденных. При дефиците марганца во внутриутробном периоде рождается потомство с признаками атаксии, характеризующейся потерей равновесия, нарушением координационных рефлексов, запрокидыванием головы;
- недостаточность марганца отражается и на функциях мозга. У 30 % детей со склонностью к судорогам обнаруживается пониженное содержание марганца в крови, составляющее около 1/3 нормы. У лиц с частыми приступами эпилепсии содержание марганца в крови существенно ниже, чем у больных с редкими приступами. Биологическая роль марганца в ЦНС связана с обеспечением нормальной структуры и стабильности мембран.

Дефицит марганца в организме сопровождается сахарным диабетом, нечувствительным к инсулину (эффективно введение хлорида марганца), вызывает гипохолестеринемию.

Избыток марганца в организме приводит к развитию манганозов — техногенных микроэлементозов, обусловленных избыточным поступлением марганца в условиях производства. Крайнее выражение профессионального манганоза — синдром паркинсонизма: расстройства двигательной активности (маскообразность лица, дизартрия, нарушение письма, специфичная «петушиная» походка); психические нарушения (эйфория, благодушие, снижение критичности); астеновегетативный синдром с угнетением функции гонад.

Хром в крови

Содержание хрома в норме: сыворотка — 14 нг/дл, или 2,7 нмоль/л; цельная кровь — 70 нг/дл, или 13,4 нмоль/л.

В кровяном русле хром специфически связывается с трансферрином, который служит его переносчиком.

Содержание хрома в органах и тканях в 10—100 раз выше, чем в крови. Установлено, что поступающий в организм человека хром накапливается в легочной ткани, в органах системы мононуклеарных фагоцитов, т.е. в печени, почках, селезенке, костях и костном мозге. Всосавшийся хром выводится из организма в основном с мочой.

Хром участвует в следующих биологических процессах:

- усиливает действие инсулина во всех метаболических процессах, регулируемых этим гормоном. В присутствии инсулина повышает скорость проникновения глюкозы в клетки, ее окисление. При недостаточности хрома снижается толерантность к глюкозе и повышается уровень липидов в крови, поддающиеся коррекции препаратами хрома. У больных сахарным диабетом содержание хрома, как правило, снижено. Трехвалентный хром является необходимым кофактором для запуска действия инсулина в периферических тканях. Фактор толерантности к глюкозе представляет собой биологически активную форму хрома. Уменьшение поступления хрома в организм может служить фактором, усугубляющим нарушение толерантности к глюкозе у истощенных детей, при диабете у взрослых и у некоторых пожилых людей;
- хром играет важную роль в липидном обмене. Дефицит этого МЭ может привести к развитию атеросклероза. У лиц с расстройствами коронарного кровообращения концентрация хрома в плазме крови значительно ниже, чем в норме. Прием препаратов хрома способствует снижению концентрации триглицеридов в крови и увеличению содержания холестерина в составе ЛПВП;
- прочно связан с нуклеиновыми кислотами и защищает их от денатурации;
- способен при определенных условиях замещать йод в тиреоидных гормонах, что отмечается у людей, проживающих в йоддефицитных районах. Назначение препаратов хрома повышает функцию щитовидной железы;
- при избыточной концентрации токсическое действие оказывает как трехвалентный, так и шестивалентный хром. Однако канцерогенными свойствами обладает шестивалентный хром.

При дефиците хрома в организме отмечают снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, глюкозурия, гипергликемия натощак, задержка роста, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, увеличение атеросклеротических бляшек в аорте, периферические невропатии, нарушения высшей нервной деятельности, снижение оплодотворяющей способности и числа спермиев.

При избытке хрома в организме могут развиваться профессиональные хромовые дерматиты, изъязвление слизистой оболочки носа с перфорацией носовой перегородки, хромовый гепатоз. Шестивалентный хром оказывает наиболее выраженное общетоксическое, нефротоксическое, гепатотоксическое, мутагенное и канцерогенное действие.

Молибден в сыворотке

Содержание молибдена в сыворотке в норме — 0,37—0,79 нг/мл, или 3,85—8,23 нмоль/л.

Молибден является составной частью некоторых металлоферментов: ксантинооксидазы, сульфитооксидазы, а также альдегидоксидазы.

Ксантинооксидаза — фермент, катализирующий окисление ксантина, гипоксантина и альдегидов с поглощением кислорода и образованием соответственно мочевой кислоты, ксантина или карбоновых кислот и супероксидных радикалов. При генетическом дефекте ксантинооксидазы и нарушении реабсорбции ксантина в почечных канальцах возникает ксантинурия, которая характеризуется выделением с мочой очень большого количества ксантина и тенденцией к образованию ксантиновых камней, при этом количество мочевой кислоты в сыворотке крови и в суточном количестве мочи резко снижено (менее 1,19—2,98 и 2,38—5,95 ммоль/л соответственно). Дискутируется вопрос о возможной связи избытка молибдена в пище с возникновением подагры [McCarty D.J., Koopman W.J., 1993]. Повышенный синтез ксантинооксидазы и интенсификация пуринового обмена ведут к накоплению из-

быточных количеств мочевой кислоты, с выделением которых не справляются почки. В результате этого мочевая кислота и ее соли откладываются в сухожилиях и суставах.

Сульфитоксидаза превращает сульфит в сульфат и присутствует преимущественно в печени. Генетический дефект сульфитоксидазы у человека характеризуется выраженными аномалиями мозга, умственной отсталостью, эктопией хрусталика и повышенным выделением с мочой сульфитов, S-сульфоцистеина и тиосульфата при заметном снижении количества сульфатов.

Хроническая профессиональная интоксикация молибденом вызывает функциональные изменения печени, повышение содержания мочевой кислоты и самого молибдена в сыворотке крови. Затем появляются полиартралгии, артрозы, гипотензия, снижение гемоглобина, числа эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови. Аэрозоли молибдена могут вызвать поражение бронхов и приводить к пневмокониозу.

Ванадий в крови

Содержание ванадия в норме: плазма — 0,054—0,136 мкмоль/л; цельная кровь — 0,470—1,160 мкмоль/л.

Концентрация ванадия в органах и тканях человека невысока. Наибольшее его количество содержится в костной ткани, печени, почках, селезенке.

Ванадий участвует в следующих биологических процессах:

- играет роль этиологического фактора при маниакально-депрессивном психозе, при котором имеет место нарушение обмена натрия в эритроцитах, вызванное угнетением Na^+ , K^+ -АТФазы повышенной внутриклеточной концентрацией ванадия;
- оказывает влияние на обмен глюкозы в организме путем стимуляции ее окисления;
- катализирует окисление серотонина и близких к нему аминов тирамина, адреналина и др.;
- усиливает связывание кислорода гемоглобином и миоглобином;
- принимает участие в процессах клеточного роста, дифференцировки и восстановления тканей.

Ванадийдефицитные состояния у человека не зарегистрированы.

В производственных условиях V_2O_5 оказывает выраженное токсическое действие на дыхательную, сердечно-сосудистую системы, печень, почки.

Ятрогенные формы ванадоза связаны с применением лекарственных препаратов, содержащих в своем составе ванадий.

Селен в крови

Содержание селена в цельной крови в норме — 1,14—1,9 мкмоль/л.

Селен входит в состав ряда ферментов, селеносодержащих белков. Важнейшим селеносодержащим ферментом в организме человека является глутатионпероксидаза. Этот фермент предохраняет клетки от токсического действия перекисных радикалов и разрушает как перекись водорода, так и перекиси липидов. Из организма селен элиминируется в основном через почки, а также с калом и выдыхаемым воздухом.

Проявления недостаточности селена в организме.

- ♦ Эндемический дефицит селена приводит к развитию болезни Кешана. Она представляет собой эндемическую фатальную миокардиопатию, для которой характерны аритмии, увеличение размеров сердца, фокальные некрозы миокарда, за которыми следует сердечная недостаточность. Молекулярный механизм этих изменений обусловлен поражением клеточных мембран свободными радикалами при отсутствии селена. В России природные очаги селенодефицита выявлены в Забайкалье, Удмуртии, Карелии, Ярославской области.
- ♦ При концентрации селена в крови ниже 0,4 мкмоль/л вероятность возникновения инфаркта миокарда увеличивается в 7 раз, а при содержании 0,4—0,6 мкмоль/л — в 3 раза.
- ♦ Снижение уровня селена (почти в 2 раза) отмечается у больных с застойной миокардиопатией. По мере прогрессирования миокардиодистрофии концентрация селена в крови снижается.
- ♦ Низкий уровень селена и глутатионпероксидазы выявляется у детей не только при болезни Кешана, но и при полном парентеральном питании, квашиоркоре, при со-

- держании детей с фенилкетонурией и болезнью запаха кленового сиропа на полусинтетической диете. Прием препаратов селена во всех этих случаях ведет к нормализации биохимических параметров и положительному клиническому эффекту.
- ◆ Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз) является довольно распространенным заболеванием детей младшего возраста и крайне редко регистрируется у подростков и молодых людей. В настоящее время существует точка зрения о врожденном генезе этого заболевания. Клинические и экспериментальные исследования показали, что этиология заболевания на самом деле обусловлена дефицитом ряда элементов, особенно селена, в перинатальном периоде. Диетотерапия с добавлением селена значительно улучшает состояние больных.
 - ◆ Селенодефицит, протекающий на фоне недостаточности витамина E, лежит в основе эозинофильного энтерита (идиопатическая эозинофильная инфильтрация) у человека. Эозинофильный энтерит и эозинофилия возникают в результате избыточного образования продуктов окисления.
 - ◆ Селен обладает выраженными антиканцерогенными свойствами. Установлено, что у людей с низким содержанием селена риск заболеть раком в 2 раза выше, чем у людей с высоким его уровнем в организме. При содержании селена в крови менее 0,57 мкмоль/л риск заболеть раком в среднем возрасте увеличивается в 3,1 раза. Выявлено снижение содержания селена в крови у больных с карциномами. При этом отмечено, что при гистологически высокодифференцированных опухолях наблюдается низкая концентрация селена, а низкодифференцированные опухоли выявляются и при высоких концентрациях этого МЭ. При нормальном или незначительном снижении селена опухоли менее злокачественны, реже дают метастазы. Важным свойством селена является его особое сродство к опухолевым клеткам организма, где он оказывает непосредственное повреждающее влияние на эти клетки, причем не только на пролиферирующие, но и на интерфазные опухолевые клетки.

Избыток селена в организме встречается в обогащенных селеном регионах: алиментарный селеновый токсикоз (селеноз) с дерматитом, повреждением эмали зубов, анемиями и нервными расстройствами; селенотоксическая дегенерация печени и увеличение селезенки; типичное поражение ногтей и волос.

Кремний в сыворотке

Содержание кремния в сыворотке в норме составляет 152 ± 9 мкг/л.

Наиболее богаты кремнием соединительная ткань аорты, трахеи, сухожилия, кость, кожа. Высокое содержание кремния в соединительной ткани связано с его присутствием в качестве структурного компонента в составе гликозаминогликанов и их белковых комплексов, образующих остов данных тканей и придающих им прочность и упругость. Кремний необходим для процессов оссификации, в первую очередь для формирования основного вещества кости и хряща, и непосредственно участвует в процессе минерализации костной ткани. Физиологическая роль кремния при этом связана в основном с синтезом гликозаминогликанов и коллагена. Функция кремния в синтезе коллагена связана со способностью данного МЭ активировать пролингидроксилазу. Кремний — плохо изученный МЭ, поэтому убедительных данных о патологических процессах, обусловленных дефицитом кремния, до настоящего времени нет, хотя в литературе встречаются отдельные сообщения, свидетельствующие о пониженном содержании этого МЭ при ряде патологических состояний.

Один из простых диагностических признаков недостаточности кремния в организме — повышенная ломкость ногтей, которые утрачивают нормальную флюоресценцию в ультрафиолетовом свете. Гипотетические силиконовые состояния: силиконовый дерматоз с недоразвитием придатков кожи, силиконовая онихопатия, силиконовая ангиопатия (типа синдрома Марфана), силиконовая аортопатия, силиконовая остеопатия.

Общий гиперсиликоз организма развивается при избыточном поступлении кремния, а также при нарушении его экскреции. Локальные формы силикоза: пневмокониоз (силикоз), нефросиликоз (эндемический кремниевый нефролитиаз), силикокальциноз лимфатических узлов корня легкого, окулосиликоз.

Пусковым механизмом развития силиконовых изменений как в легких, так и в других тканях являются фагоцитоз частиц кремнезема макрофагами, гибель последних и активация фибробластов, которые и запускают процессы склерозирования тканей с образованием склеротических силиконовых узлов с зоной эксцентричного роста.

Никель в сыворотке

Содержание никеля в сыворотке в норме — 1,0–28,0 мкг/л.

Никель относится к малоизученным МЭ. В организме человека он играет определенную физиологическую роль. Уже в период эмбриогенеза никель концентрируется в тех органах и тканях, где происходят интенсивные обменные процессы и где сосредоточен биосинтез гормонов, витаминов и других биологически активных соединений.

Никель участвует в следующих биологических процессах:

- активно участвует в гемопоэзе, способствуя всасыванию железа в пищеварительном тракте;
- он необходим для отделения плаценты и предупреждения атонических кровотечений в послеродовом периоде. Его содержание в крови у рожениц сразу после родов, но до отделения плаценты, повышается в 20 раз, однако уже через 60 мин после отделения плаценты возвращается к норме;
- участвует в гормональной регуляции организма, в частности вовлекается в обмен пролактина;
- принимает участие в структурной организации и функционировании основных клеточных компонентов — ДНК, РНК и белков.

Никельдефицитные состояния у человека не описаны, но возможны. Группу риска составляют больные с нарушением всасывания МЭ слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта при хронических гастроэнтероколитах.

Важнейшие заболевания, синдромы, признаки избытка никеля.

- ◆ Профессиональные интоксикации никелем, сопровождающиеся литейной лихорадкой, ринитом, носовыми кровотечениями, отеком легких, токсической пневмонией, пневмосклерозом, гепатитом, постнекротическим циррозом; никелевым дерматитом (никелевая чесотка, никелевая экзема); изъязвлениями слизистой оболочки носа.
- ◆ Никелевый рак слизистой оболочки носа, его придаточных пазух, бронхогенный рак легких.

Глава 5

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза — совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов.

В целостном организме при отсутствии каких-либо патологических воздействий жидкое состояние крови является следствием равновесия факторов, обуславливающих процессы свертывания 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 определенных клеточных элементов, ферментов и субстратов.

В свертывании крови различают два звена: клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и плазменный (коагуляционный) гемостаз.

Под **клеточным** гемостазом понимают адгезию клеток (т.е. взаимодействие клеток с жеродной 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 свертывания крови, завершающийся процессом фибринообразования. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием пламина (фибринолиз).

Важно отметить, что деление гемостатических реакций на клеточные и плазменные является условным, 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 свертывающей 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 Виллебранда, эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), простагландин, тромбомодулин, эндотелин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена тканевого типа, тканевый фактор (тромбопластин), ингибитор пути тканевого фактора и некоторые другие. Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определенных 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 способствует поддержанию жидкого состояния крови. Тромборезистентность эндотелия обеспечивается:

- ◆ контактной инертностью внутренней, обращенной в просвет сосуда поверхности этих клеток;
- ◆ синтезом мощного ингибитора агрегации тромбоцитов — простациклина;
- ◆ наличием на мембране эндотелиоцитов тромбомодулина, который связывает тромбин; при этом последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших физиологических антикоагулянтов — протеинов С и S;
- ◆ высоким содержанием на внутренней поверхности сосудов мукополисахаридов и фиксацией на эндотелии комплекса гепарин—антитромбин III;

- ♦ способностью секретировать и синтезировать тканевый активатор плазминогена, обеспечивающий фибринолиз;
- ♦ способностью 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 факторы (механические повреждения, лучевое воздействие, гипер- и гипотермия, токсические вещества, в том числе и лекарственные препараты, и т.п.), так и эндогенные факторы. К последним относятся биологически активные вещества (тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов и т.п.), способные при определенных условиях проявлять мембраноагрессивные свойства. Такой механизм поражения сосудистой стенки характерен для многих заболеваний, сопровождающихся склонностью к тромбообразованию.

Абсолютно все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов (в отличие от эритроцитов и лейкоцитов) прокоагулянтная функция является основной. Тромбоциты не только являются главными клеточными участниками процесса тромбообразования в артериях и важными компонентами, обеспечивающими флeботромбоз, но также обладают существенным влиянием на другие звенья гемостаза, представляя активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза, высвобождая в кровь ряд факторов свертывания, модулируя фибринолиз и нарушая гемодинамические константы как путем транзиторной вазоконстрикции, обусловленной генерацией ТХА₂ (тромбоксан А₂), так и путем образования и выделения митогенных факторов, способствующих гиперплазии сосудистой стенки. При инициации тромбогенеза происходит активация тромбоцитов (т.е. 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 развитию реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов и является первой ступенью формирования гемостатического процесса.

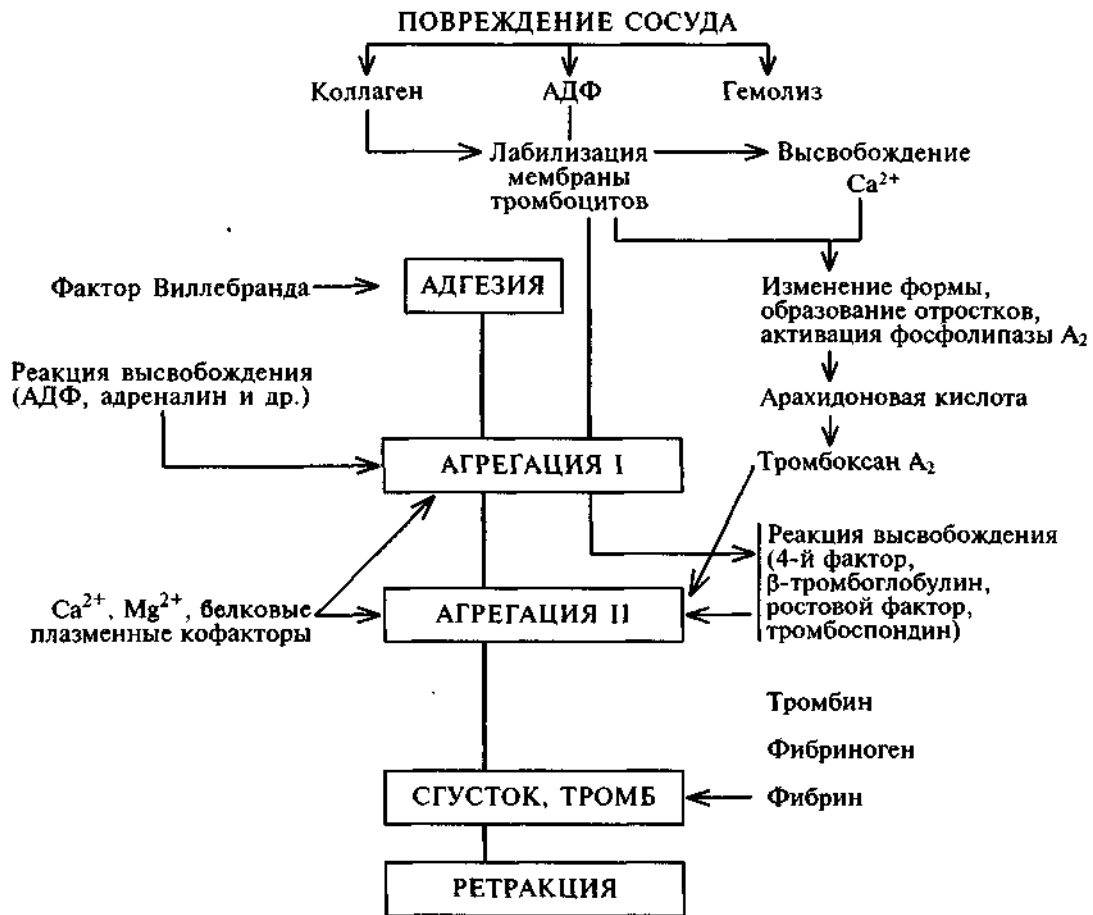
При нарушении эндотелиальной выстилки субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибрилярный и нефибриллярный коллаген, эластин, протеогликан и др.) вступают в контакт с кровью и образуют поверхность для связывания фактора Виллебранда, который не только стабилизирует фактор VIII в плазме, но и играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами клеток (схема 5.1). Следует отметить, что взаимодействие тромбоцитарных рецепторов с фактором Виллебранда возможно только при наличии сил, создаваемых кровотоком.

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 Виллебранда способны выступать в качестве тромбоцитарных агонистов, способствуя дальнейшей активации этих клеток.

Помимо взаимодействия с чужеродной (в том числе и поврежденной сосудистой) поверхностью, тромбоциты способны прилипать друг к другу, т.е. агрегировать. Агрегацию тромбоцитов вызывают различные по своей природе вещества, например тромбин, коллаген, АДФ, арахидоновая кислота, тромбоксан А₂, простагландины G₂ и H₂, серотонин, адреналин, фактор активации тромбоцитов и др. Проагрегантами могут быть и вещества, отсутствующие в организме, например латекс.

Как адгезия, так и агрегация тромбоцитов могут приводить к развитию реакции высвобождения — специфического Ca²⁺-зависимого секреторного процесса, при котором тромбоциты выбрасывают содержимое некоторых своих внутриклеточных образований в экстрацеллюлярное пространство. АДФ, адреналин, субэндотелиальная соединительная ткань и тромбин являются физиологически важными агентами, индуцирующими реакцию высвобождения. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул: АДФ, серотонин, Ca²⁺; высвобождение содержимого α-гранул (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда, фибриноген и фибронектин) требует более сильной стимуляции тромбоцитов. Липосомальные гранулы, содержащие

С х е м а 5.1. ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ [БАРКАГАН З.С., 1998]



П р и м е ч а н и е: → — активация, — переход из одного состояния в другое.

кислые гидролазы, высвобождаются только в присутствии концентрированного 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 распространенного тромботического процесса с последующей окклюзией сосудов.

В любом случае итогом повреждения эндотелиоцитов является приобретение интимой сосудов прокоагулянтных свойств, что сопровождается синтезом и экспрессией тканевого фактора (тромбопластина) — основного инициатора процесса свертывания крови. Тромбопластин, который хотя и не обладает энзиматической активностью, 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 и итогом которых является образование фибрина, обеспечиваются в основном протеинами, носящими название плазменных факторов. В табл. 5.1 приведен перечень факторов, участвующих в свертывании крови.

Процесс протекания плазменного гемостаза можно условно разделить на три фазы.

Первая фаза — протромбиназообразование, или контактно-калликреин-кинин-каскадная активация. Первая фаза представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого в крови накапливается комплекс факторов, способных превратить протромбин в тромбин, поэтому комплекс называется протромбиназой. В зависимости от пути формирова-

Т а б л и ц а 5.1. Международная номенклатура факторов свертывания крови

Факторы	Синонимы	Период полураспада, часы
I	Фибриноген*	72—120
II	Протромбин*	48—96
III	Тканевый тромбопластин, тканевый фактор	—
IV	Ионы кальция	—
V	Проакцелерин*, Ас-глобулин	15—18
VI	Акцелерин (исключен из употребления)	—
VII	Проконвертин*	4—6
VIII	Антигемофильный глобулин А	7—8
IX	Кристалмас-фактор, плазменный тромбопластиновый компонент, антигемофильный фактор В*	15—30
X	Фактор Стюарта—Прауэра*	30—70
XI	Антигемофильный фактор С	30—70
XI	Фактор Хагемана, фактор контакта*	50—70
XIII	Фибриназа, фибринстабилизирующий фактор	72
Д о п о л н и т е л ь н ы е ф а к т о р ы		
	Фактор Виллебранда	18—30
	Фактор Флетчера, плазменный прекалликреин	—
	Фактор Фитцджеральда, высокомолекулярный кининоген	—

*Синтезируется в печени.

ния протромбиназы различают внутренний и внешний пути ее формирования. По внутреннему пути свертывание 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 (3-й фактор тромбоцитов) в присутствии ионизированного кальция. Весь этот комплекс действует как протромбиназа, превращая протромбин в тромбин. Пусковым фактором этого механизма является фактор 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 путем его ферментативного расщепления (калликреином, 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 Ха, который и активирует протромбин. Кроме того, фактор Ха ретроградно активирует комплекс тканевого фактора + фактора VIIa. Таким образом, внутренний и внешний пути соединяются на факторах свертывания. Однако так называемые «мосты» между этими путями реализуются через взаимную активацию факторов XII, VII и IX. Эта фаза длится от 4 мин 50 с до 6 мин 50 с (схема 5.2).

Вторая фаза — тромбинообразование. 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 длится 2—5 с.

Третья фаза свертывания крови — фибринообразование (схема 5.3). Возникший тромбин отщепляет от молекулы фибриногена два пептида А и два В, переводит его в фибрин-номер. Молекулы последнего полимеризуются сначала в димеры, затем в еще растворимые, особенно в кислой среде, олигомеры, и фибрин-папилляры становятся фибрин-полимером. Кроме того, тромбин способствует превращению фактора XIII в фактор XIIIa. Последний в присутствии Ca^{2+} изменяет фибрин-полимер из лабильной, легко растворимой фибринолизинном (плазмином) формы в медленно и ограниченно растворимую форму, составляющую основу кровяного сгустка. Эта фаза длится 2—5 с.

Схема 5.3. ТРЕТЬЯ ФАЗА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ – ФИБРИНООБРАЗОВАНИЕ

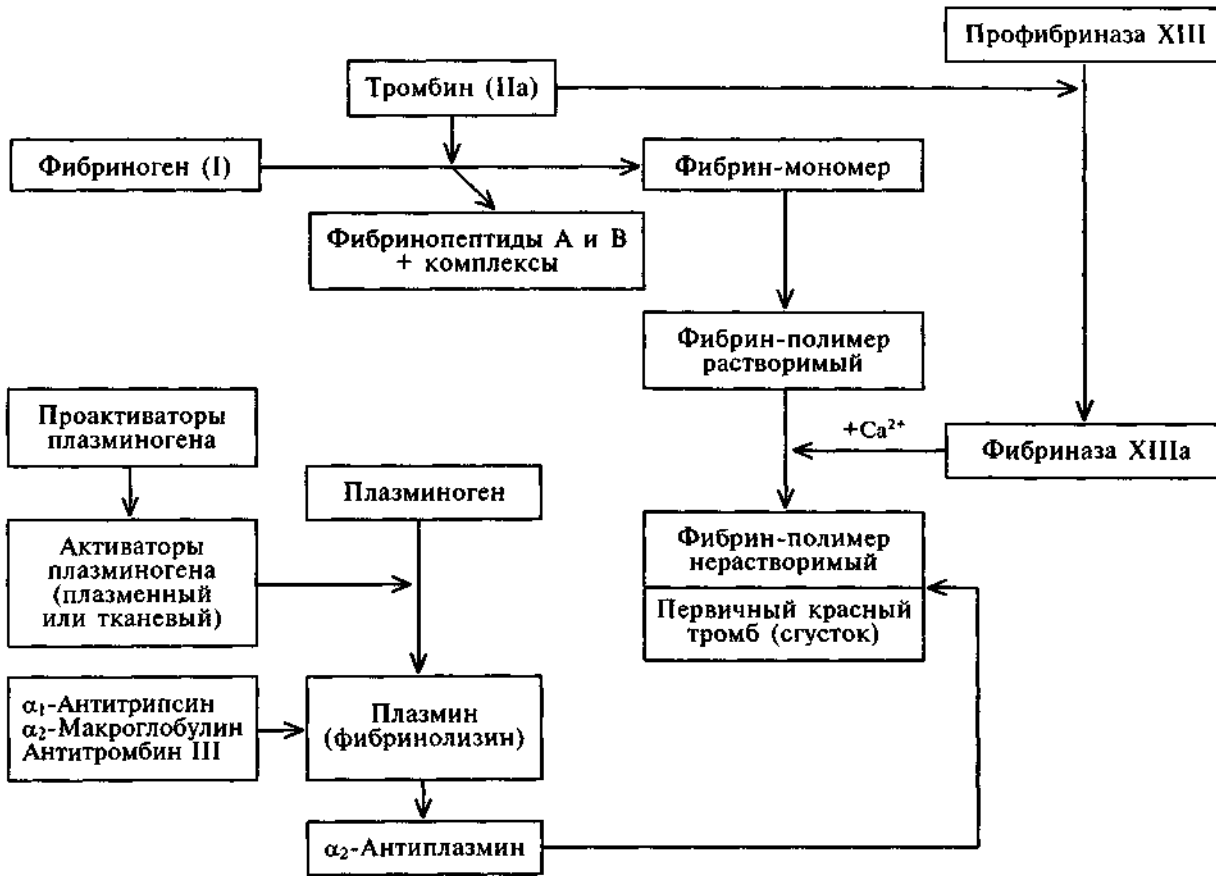
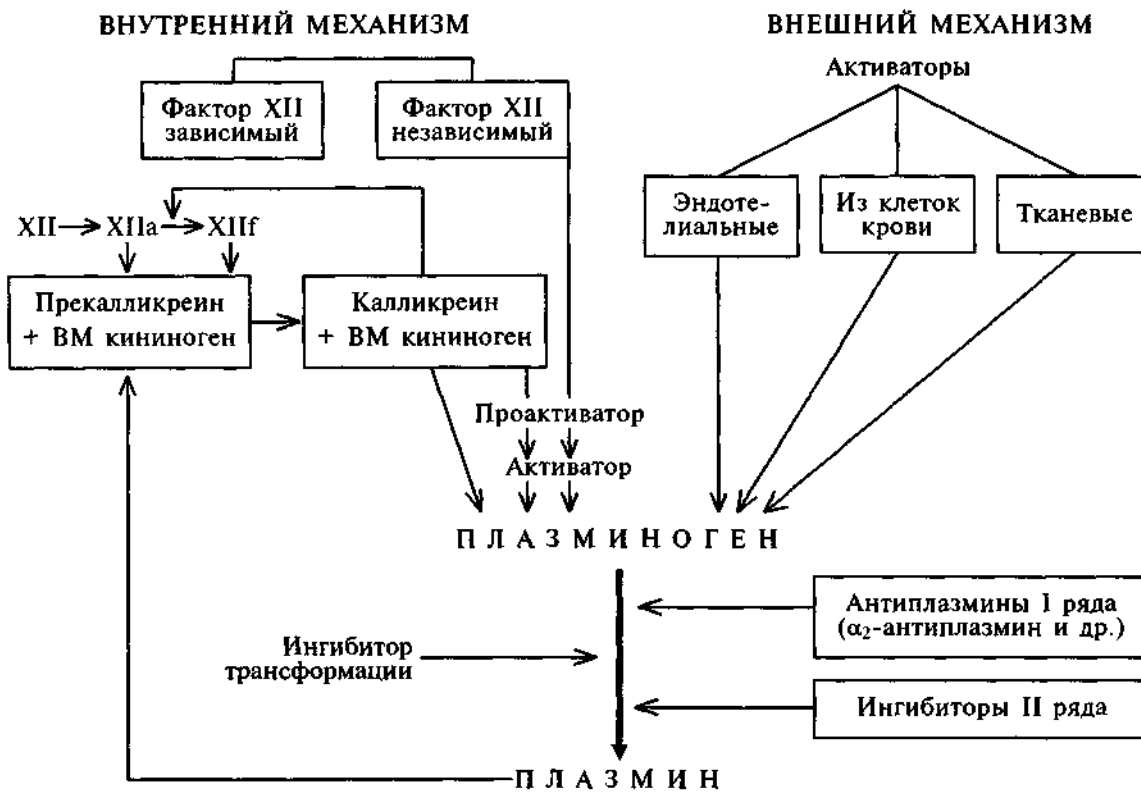


Схема 5.4. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ (ПЛАЗМИНОВОЙ) СИСТЕМЫ



танный фибринолиз и ретракция, приводящие в итоге к формированию гемостатически полноценного окончательного тромба. В норме эти два процесса идут параллельно. Физиологический спонтанный фибринолиз и ретракция способствуют уплотнению тромба и выполнению им гемостатических функций. В этом процессе активное участие принимают **плазминная (фибринолитическая) система** и фибриназа (фактор XIIIa). Спонтанный (естественный) фибринолиз отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы организма и фибрином. Плазминовая система состоит из четырех основных компонентов: плазминогена, плазима (фибринолизин), активаторов проферментов фибринолиза и его ингибиторов (схема 5.4). Нарушение соотношений компонентов плазминовой системы ведет к патологической активации фибринолиза.

В клинической практике исследование системы гемостаза преследует следующие цели:

- диагностика нарушений в системе 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 нарушают: изменения сосудистой стенки (дистрофические, иммуноаллергические, неопластические и травматические капилляропатии); тромбоцитопении; тромбоцитопатии, сочетание капилляропатий и тромбоцитопений.

Сосудистый компонент гемостаза

Показатели, характеризующие сосудистый компонент гемостаза.

Проба щипка. Клиницист собирает под ключицей кожу в складку и делает щипок. У здоровых людей никаких изменений на коже не наступает ни сразу после щипка, ни спустя 24 ч. Но если резистентность капилляров нарушена, на месте щипка появляются петехии или кровоподтек, особенно отчетливо видимые через 24 ч.

Проба жгута. Отступив на 1,5—2 см вниз от ямки локтевой вены, очерчивают круг диаметром приблизительно 2,5 см. 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.

Т р а к т о в к а р е з у л ь т а т о в исследования. 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.

Тромбоцитарный компонент гемостаза

Показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза

1. Определение длительности кровотечения по Дукке.
2. Подсчет количества тромбоцитов в крови.
3. Тромбоцитарная формула.
4. Определение агрегации тромбоцитов с АДФ.
5. Определение агрегации тромбоцитов с коллагеном.
6. Определение агрегации тромбоцитов с адреналином.
7. Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином (определение активности фактора Виллебранда).

Клиническое значение исследования первых трех перечисленных показателей представлено в главе 1 «Гематологические исследования». Здесь мы более подробно рассмотрим клиническую оценку и значение исследования агрегационных функций тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов с АДФ в плазме

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 счет изменения формы тромбоцитов. Осцилляции уменьшаются по амплитуде, уменьшается и оптическая плотность. Тромбоциты соединяются в агрегаты, и кривая идет вверх (первичная волна). Когда подъем переходит в «плато», происходит реакция высвобождения, и кривая еще больше поднимается вверх (вторичная волна).

При воздействии малых доз АДФ на агрегатограмме регистрируется двойная волна агрегации. Первая фаза (первичная волна) зависит от добавленного экзогенного АДФ, вторая фаза (вторичная волна агрегации) — за счет реакции высвобождения собственных агонистов, содержащихся в гранулах тромбоцитов. Вводимые извне большие дозы АДФ, обычно $1 \cdot 10^{-5} \text{M}$ (1 мкМ — $1 \cdot 10^{-6} \text{M}$), приводят к слиянию первой и второй волн агрегации. Для достижения двухволновой агрегации обычно используется АДФ в концентрации $1 \cdot 10^{-7} \text{M}$.

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 $1-5 \text{ мкМ}$), указывает на повышение чувствительности тромбоцитов к этим индукторам, а развитие одноволновой неполной (а часто и обратимой) агрегации при стимуляции ими в концентрациях 10 мкМ и больше — на нарушение реакции высвобождения тромбоцитов. В клинических исследованиях общепринятым считается использование АДФ в концентрациях $1 \cdot 10^{-5} \text{M}$ (для достижения одноволновой агрегации) и $1 \cdot 10^{-7} \text{M}$ (для достижения двухволновой агрегации).

Результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов могут выражаться в процентах (табл. 5.2).

Определение агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий (табл. 5.3).

Т а б л и ц а 5.2. Агрегация по Вайсу для АДФ в норме

Концентрация АДФ, мкМ	Агрегация в норме, %
10	77,7
5	66,1
2	47,5
1	30,7

Т а б л и ц а 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	»	»	»	»	»
Аспириноподобный дефект	Норма	»	»	(+, -)	»
Синдром Бернара—Сулье	»	Норма	(+, -)	(+, -)	»
Синдром Вискотта—Олдрича	Патология	Патология	Патология	Патология	»
Болезнь Виллебранда	Норма	Норма	Норма	Норма	Сниженная (патология)

Примечание: (+, -) — диагностического значения не имеет

В зависимости от функционально-морфологических характеристик тромбоцитов тромбоцитопатии делят на следующие группы.

- ◆ Наследственные дизагрегационные тромбоцитопатии без нарушения реакции высвобождения (вторичная волна). В эту группу входят:
 - а) тромбастения Гланцманна, для которой характерно падение АДФ-зависимой агрегации, при нормальной ристоцетинагрегации;
 - б) эссенциальная атромбия — при воздействии малых количеств АДФ агрегация не индуцируется, а при удвоении количества АДФ приближается к нормальной;
 - в) аномалия Мея—Хеглина — нарушается коллагензависимая агрегация; реакция освобождения при стимуляции АДФ и ристоцетином сохранена.
- ◆ Парциальные дизагрегационные тромбоцитопатии. В эту группу входят заболевания с врожденным дефектом агрегации с тем или иным агрегантом или упадком реакции высвобождения.
- ◆ Нарушение реакции высвобождения. Для этой группы заболеваний характерно отсутствие второй волны агрегации при стимуляции малым количеством АДФ и адреналина. В тяжелых случаях отсутствуют АДФ и адренагинагрегация. Коллагенагрегация не выявляется.
- ◆ Болезни и синдромы с недостаточным пулом накопления и хранения медиаторов агрегации. К этой группе относятся заболевания, характеризующиеся неспособностью тромбоцитов накапливать и выделять серотонин, адреналин, АДФ и другие факторы кровяных пластинок. Лабораторно для этой группы характерны снижение всех видов агрегации и отсутствие второй волны агрегации.

При приобретенных тромбоцитопатиях отмечают снижение агрегации в ответ на введение АДФ при пернициозной анемии, остром и хроническом лейкозе, миеломной болезни. У больных уремии при стимуляции коллагеном, адреналином АДФ-агрегация снижена. Для гипотиреоза характерно снижение агрегации при стимуляции АДФ. Ацетилсалициловая кислота, пенициллин, индометацин, далагил, диуретики (в частности фуросемид при применении в высоких дозах) способствуют снижению агрегации тромбоцитов, что нужно учитывать при лечении этими препаратами.

При хирургических операциях, осложненных 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 в плазме

Коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов имеет достаточно выраженную латентную фазу, во время которой происходит активация фосфолипазы С. В зависимости от используемого реагента продолжительность этой фазы может составить 5—7 мин. После завершения лаг-периода в тромбоцитах происходят процессы, приводящие к образованию вторичных посредников, вследствие чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана A_2 , что сопровождается резким развитием межтромбоцитарного взаимодействия.

В лабораторно-клинической практике коллаген (например, фирмы «Stago», Франция) чаще всего используют в конечной концентрации 50 мкг/мл. Однако коллагены других фирм могут обладать иной 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. в разделе «Агрегация тромбоцитов с АДФ в плазме». Отдельно исследование не назначается, а проводится в комплексе с определением агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином.

Т а б л и ц а 5.4. Агрегация тромбоцитов по Вайсу для коллагена в норме

Концентрация коллагена, мкг/мл	Агрегация в норме, %
10	93,1
5	75,0
2	69,4
1	46,4

Агрегация тромбоцитов с адреналином в плазме

Кривая, регистрируемая при записи адреналининдуцированной 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 ТХА₂, реакции высвобождения или синтеза фактора агрегации тромбоцитов, а связан со способностью этого проагреганта прямо изменять проницаемость клеточной мембраны для Ca²⁺. Вторичная агрегация при индукции процесса адреналином является итогом развития реакции высвобождения и продукции тромбоксана А₂.

Результаты исследования агрегационной способности тромбоцитов могут выражаться в процентах (табл. 5.5).

Т а б л и ц а 5.5. Агрегация тромбоцитов по Вайсу для адреналина в норме

Концентрация адреналина, мкМ	Агрегация в норме, %
300	92,5
150	46,0
60	42,5
30	35,0

Диагностическое значение и оценку результатов исследования см. в разделе «Агрегация тромбоцитов с АДФ в плазме».

Отдельно исследование не назначается, а проводится в комплексе с определением агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном.

Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой в плазме

Арахидоновая кислота является природным агонистом, причем ее действие опосредовано эффектами простагландинов G₂ и H₂ и тромбоксана А₂ и включает активацию как фосфолипазы С с последующим образованием вторичных посредников, мобилизацией внутриклеточного кальция и расширением процесса активации клеток, так и фосфолипазы А₂, что непосредственно приводит к либерации 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 арахидоновая кислота используется в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ М. При работе с арахидоновой кислотой следует учитывать, что на воздухе это вещество очень быстро окисляется.

Рекомендуется выполнение агрегации с арахидоновой кислотой в случаях использования лекарств, влияющих на реакцию агрегации (например, ацетилсалициловая кислота, пенициллин, индометацин, далагил, диуретики), что нужно учитывать при оценке результатов исследований.

Агрегация тромбоцитов с ристоцетином в плазме

Активность фактора Виллебранда в норме — 58—166 %.

Фактор VIII свертывания плазмы — 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 Виллебранда, связанный с VIII-АГ). Считают, что VIII-фВ регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина (VIII-к) и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе.

При болезни Виллебранда снижается активность как VIII-фВ, участвующего в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе и являющегося основным маркером комплекса фактора VIII (фактор Виллебранда), так и VIII-к. При этом заболевании нарушается ристоцетинагрегация тромбоцитов.

Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином в плазме применяется для количественной оценки фактора Виллебранда. Установлена линейная зависимость между степенью ристоцетиновой агрегации и количеством фактора Виллебранда [Баркаган З.С., 1988]. При болезни Виллебранда отмечается нарушение ристоцетинагрегации при нормальном ответе на воздействие АДФ, коллагена и адреналина. Нарушение ристоцетинагрегации выявляется и при макроцитарной тромбоцитопении Бернара—Сулье (отсутствие на мембране тромбоцитов рецепторов ристоцетиновой агрегации). Дифференциальным тестом является тест с добавлением нормальной плазмы: при болезни Виллебранда после добавления нормальной плазмы ристоцетинагрегация нормализуется, в то время как при синдроме Бернара—Сулье нормализации не происходит.

Исследование может использоваться в дифференциальной диагностике между врожденной гемофилией А (недостаток фактора VIII) и болезнью Виллебранда. При гемофилии резко снижено содержание VIII-к, а содержание VIII-фВ находится в пределах нормы. Эта разница приводит к различию клинических форм геморрагического диатеза: гематомная форма возникает при гемофилии, а петехиально-гематомная — при болезни Виллебранда [Ogston D., Bennett B., 1977].

ПЛАЗМЕННЫЙ (КОАГУЛЯЦИОННЫЙ) ГЕМОСТАЗ

Оценка первой фазы плазменного гемостаза — образования протромбиназы

Показатели, характеризующие первую фазу:

1. Время свертывания крови.
2. Активированное частичное тромбопластиновое время.
3. Активность XII фактора.
4. Активность XI фактора.
5. Активность IX фактора.
6. Активность VIII фактора.
7. Активность X фактора.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

Нормальные показатели АЧТВ — 25—35 с.

АЧТВ — один из наиболее ценных общих тестов для получения представления о системе свертывания крови. АЧТВ — тест, выявляющий исключительно плазменные дефекты внутренней системы активации X фактора в первой (образование протромбиназы) фазе свертывания 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 наблюдается только при дефиците или ингибции факторов VIII, IX, XI, XII, а также прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. Из этих форм патологии наиболее часто встречаются и сопровождаются выраженной кровоточивостью дефицит и/или ингибция факторов VIII и IX, что характерно для гемофилии А и В, а также дефицит фактора Виллебранда. Более редко в крови ранее здоровых лиц появляются иммунные ингибиторы фактора VIII;
- ◆ замедление свертывания как в АЧТВ, так и протромбиновом тесте при нормальном тромбиновом времени и уровне фибриногена наблюдается при дефиците факторов X, V, II, а также при воздействии непрямых антикоагулянтов;
- ◆ удлинение протромбинового времени при нормальных показателях АЧТВ и тромбинового времени характерно только для дефицита фактора VII;
- ◆ удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени наблюдается при глубокой гипофибриногемии, лечении активаторами фибринолиза. Удлинение времени свертывания только в тромбиновом тесте характерно для дисфибриногемии и нарушений полимеризации фибрин-мономеров;

- ◆ афибриногенемия и гипофибриногенемия, как врожденные, так и связанные с тяжелыми поражениями печени, сопровождаются удлинением АЧТВ;
- ◆ при проведении гепаринотерапии удлиняются АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время. Важное значение придается определению АЧТВ при лечении гепарином. Известно, что больные могут быть с повышенной и пониженной чувствительностью к гепарину. Окончательно вопрос толерантности к гепарину может быть уточнен путем повторного определения АЧТВ за 1 ч до очередного введения гепарина. Если АЧТВ в это время окажется удлиненным более чем в 2,5 раза по сравнению с нормой, констатируют повышенную чувствительность к гепарину, снижают дозу гепарина или увеличивают интервал между его введениями;
- ◆ удлинение АЧТВ может свидетельствовать о наличии у пациента волчаночного антикоагулянта при отсутствии нарушений других показателей коагулограммы.

В табл. 5.6 приведены данные о сочетании показаний базисных коагуляционных тестов при дефиците различных факторов свертывания и при действии антикоагулянтов.

Укорочение АЧТВ свидетельствует о преобладании гиперкоагуляции и отмечается в первой (гиперкоагуляционной) фазе острого ДВС-синдрома.

Т а б л и ц а 5.6. Показания основных коагуляционных тестов при дефиците различных факторов свертывания крови

Дефицит факторов и эффекты антикоагулянтов	Замедление свертывания		
	АЧТВ	протромбиновый тест	тромбиновый тест
XII	+	-	-
XI	+	-	-
Прекалликреин	+	-	-
ВМ кининоген	+	-	-
IX	+	-	-
VIII	+	-	-
Фактор Виллебранда	Часто +	-	-
VII	-	+	-
V	+	+	-
X	+	+	-
II	+	+	-
I	+	+	+
XIII	-	-	-
Гепарин	+	+	+
Кумарины	+	+	-

Фактор XII (Хагемана)

Активность фактора XII в плазме в норме — 65—150 %.

Фактор XII — фактор контакта Хагемана — сиалогликопротеид, активирующийся коллагеном, контактом с чужеродной поверхностью, адреналином и рядом протеолитических ферментов (в частности плазмином).

Фактор XII — инициатор внутрисосудистой коагуляции; кроме того, фактор XIIa переводит прекалликреины плазмы в ферменты калликреины. Активный фактор XII служит активатором фибринолиза.

При дефиците фактора XII в коагулограмме увеличено время свертывания крови и АЧТВ без признаков кровоточивости.

В клинической практике определение активности фактора XII используется главным образом для диагностики врожденного дефицита этого фактора. Дефицит фактора XII должен быть заподозрен всегда, когда определяется значительное удлинение времени свертывания крови и АЧТВ. В большинстве случаев дефект Хагемана наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Между степенью нарушения свертываемости крови и дефицитом фактора XII имеется строгое соответствие: при резко выраженной гипокоагуляции уровень активности этого фактора в плазме не превышает 2 % и чаще бывает ниже 1 %; при умеренном нару-

шении свертываемости он колеблется от 3 до 9 % [Ogston D., Bennett B., 1977]. Если активность фактора XII в плазме составляет 10 % и более, время свертывания крови, АЧТВ и другие тесты нормализуются.

Приобретенная недостаточность фактора XII характеризует коагулопатию потребления вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Фактор XI (антигемофильный фактор С)

Активность фактора XI в плазме в норме — 65—135 %.

Фактор XI — антигемофильный фактор С — гликопротеид. Активная форма этого фактора (XIa) образуется при участии факторов XIIa, Флетчера и Фитцджеральда—Фложе. Форма XIa активирует фактор IX. При дефиците фактора XI в коагулограмме удлинено время свертывания крови и АЧТВ.

В клинической практике определение активности фактора XI используется главным образом для диагностики гемофилии С и для того, чтобы дифференцировать дефицит фактора XI от дефицита фактора XII.

Врожденную недостаточность фактора XI называют болезнью Розенталя, или гемофилией С. Это наследственное заболевание чаще выявляют у евреев и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Болеют мужчины и женщины. Кровоточивость в основном отмечается после травм и операций.

Приобретенная недостаточность фактора XI отмечается главным образом при ДВС-синдроме вследствие его потребления, при приеме антикоагулянтов, при внутривенном введении декстрана.

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 (Кристалмас-фактор)

Активность фактора IX в плазме в норме — 60—140 %.

Фактор IX (Кристалмас-фактор, антигемофильный глобулин В) относится к β -глобулинам, принимает активное участие в первой фазе (протромбиназообразование) плазменного гемостаза. Фактор IX образуется в печени. Поэтому его содержание в крови больных гепатитами, циррозами печени, а также у принимающих производные дикумарина и индадиола снижается. Выработка фактора IX регулируется геном в X-хромосоме, в локусе, отстоящем от гена ключевого фермента синтеза фактора VIII. Этот ген мутирует в 7—10 раз реже, чем ген фермента синтеза фактора VIII. Вот почему из всех гемофилий гемофилия А обнаруживается у 87—94 % больных, а гемофилия В (врожденный недостаток фактора IX — болезнь Кристалмаса) — у 8—15 % больных.

В процессе свертывания 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 тяжелая форма — концентрация фактора IX от 0 до 1 %, тяжелая форма — от 1 до 2 %, средней тяжести — от 2 до 5 %, легкая форма или субгемофилия — от 6 до 24 %. У больных легкой формой клинические проявления заболевания возникают после травм и хирургических вмешательств. Определенные 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].

Приобретенный дефицит фактора IX обнаруживается при заболеваниях печени, болезни Гоше, у больных с нефротическим синдромом.

Фактор VIII (антигемофильный глобулин А)

Активность фактора VIII в плазме в норме — 60—145 %.

Фактор VIII свертывания плазмы — 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 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, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках и принимает участие в первой фазе (протромбиназообразование) плазменного гемостаза.

Определение фактора VIII играет важнейшую роль в диагностике гемофилии А.

Развитие гемофилии А обусловлено врожденным недостатком фактора VIII. При этом в крови больных фактора VIII нет (гемофилия А⁻) или он находится в функционально неполноценной форме, которая не может принимать участия в свертывании крови (гемофилия А⁺). Гемофилия А⁻ встречается у 90—92 % больных, а гемофилия А⁺ — у 8—10 % [Иванов Е.П., 1983]. У больных гемофилией резко снижено содержание в плазме крови VIII-к, а концентрация в ней VIII-ФВ находится в пределах нормы. Поэтому время длительности кровотечения при гемофилии А находится в нормативных пределах, а при болезни Виллебранда — удлинено.

Гемофилия А — наследственное заболевание, однако у 20—30 % больных гемофилией семейный анамнез со стороны родственников матери никакой информации не дает. Поэтому определение активности фактора VIII имеет большую диагностическую ценность. В зависимости от уровня активности фактора VIII разделяют следующие клинические формы гемофилии А: крайне тяжелая форма (активность фактора VIII от 0 до 1 %); тяжелая форма (активность фактора VIII от 1 до 2 %); средней тяжести (активность фактора VIII от 2 до 5 %); легкая форма, или субгемофилия (активность фактора VIII от 6 до 24 %).

Около трети носителей гемофилии А имеют уровень активности фактора VIII между 25 и 49 %. У больных легкой формой и носителей гемофилии А клинические проявления заболевания отмечаются 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 Виллебранда минимальный гемостатический уровень активности фактора VIII для остановки кровотечения и для выполнения операции — 25 % [Ogston D., Bennett V., 1977].

При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечается отчетливое снижение активности фактора VIII вследствие коагулопатии потребления. Тяжелые заболевания печени могут привести к снижению содержания фактора VIII в крови. Содержание фактора VIII снижается при болезни Виллебранда, а также при наличии специфических антител к фактору VIII.

Активность фактора VIII значительно повышается после спленэктомии.

В зависимости от уровня активности в плазме крови факторов ее свертывания выделяют клинические формы гемофилий А, В, С [Фермилен Ж., Фестрате М., 1984]:

- **крайне тяжелая форма** — активность фактора VIII (IX и XI) от 0 до 1 %;
- **тяжелая форма** — активность фактора VIII (IX и XI) от 1 до 2 %;
- **средней тяжести** — активность фактора VIII (IX и XI) от 2 до 5 %;
- **легкая форма, или субгемофилия**, — активность фактора VIII (IX и XI) от 6 до 24 %;
- **минимальный гемостатический уровень** — активности фактора VIII (IX) в крови для выполнения операций — 25 %, для фактора XI — 5—15 %.

В клинической практике очень важно дифференцировать гемофилию от болезни Виллебранда. В табл. 5.7. представлены показатели коагулограммы при гемофилии и болезни Виллебранда.

Т а б л и ц а 5.7. Показатели коагулограммы при гемофилии и болезни Виллебранда

Показатель	Гемофилия	Болезнь Виллебранда
Время свертывания крови	Удлинено	Норма
Длительность кровотечения	Норма	Удлинено

Показатель	Гемофилия	Болезнь Виллебранда
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином	»	Снижена
Протромбиновое время	»	Норма
АЧТВ	Удлинено	»
Тромбиновое время	Норма	»
Фибриноген	»	»

Оценка второй фазы плазменного гемостаза — образования тромбина

Показатели, характеризующие вторую фазу:

1. Протромбиновое время.
2. Активность V фактора.
3. Активность VII фактора.
4. Активность II фактора.

Протромбиновое время

Протромбиновое время для взрослых в норме 11—15 с, для новорожденных — 13—18 с.

Протромбиновое время (ПВ) характеризует первую (протромбинообразование) и вторую (тромбинообразование) фазы плазменного гемостаза и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина — фактора II).

Увеличение протромбинового времени говорит о склонности к гипокоагуляции и может зависеть от различных причин:

- ♦ недостаточность одного или нескольких факторов протромбинового комплекса при таких редких наследственных коагулопатиях, как гипопроконвертинемия (дефицит фактора VII) и гипопротромбинемия (дефицит фактора II);
- ♦ отмечаемое иногда при амилоидозе увеличение протромбинового времени, связанное 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 в клетках печени, при заболеваниях которой количество их снижается, и протромбиновое время в определенной степени может служить показателем функционального состояния печени. Увеличение протромбинового времени отмечается при острых гепатитах, хронических гепатитах, циррозах печени, при подострой дистрофии печени и других поражениях паренхимы печени и является плохим прогностическим признаком. При этом причиной увеличения протромбинового времени может стать и развивающееся в результате уменьшения поступления желчи 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 K, также могут сопровождаться увеличением протромбинового времени;
- ♦ при лечении антагонистами витамина K — антикоагулянтами непрямого действия — нарушается конечный этап синтеза факторов протромбинового комплекса, и протромбиновое время удлиняется. Терапия непрямыми антикоагулянтами считается адекватной, если протромбиновое время увеличивается примерно в 2 раза;
- ♦ потребление факторов протромбинового комплекса при остром ДВС-синдроме ведет к довольно раннему увеличению протромбинового времени (в 2 раза и более);
- ♦ при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы и желчного 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 выявляется при острых и хронических лейкозах вследствие развития ДВС-синдрома;
- ♦ повышение уровня антитромбина или антитромбопластина в крови также ведет к удлинению протромбинового времени;
- ♦ целая группа лекарственных препаратов способна удлинять протромбиновое время: ацетогексамид, анаболические стероиды, антибиотики, ацетилсалициловая кислота (в больших дозах), слабительные средства, метотрексат, никотиновая кислота, хинидин, хинин, тиазидные диуретики, толбутамид.

Укорочение протромбинового времени говорит о наклонности 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 лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота (в небольших дозах), меркаптопурин, пероральные контрацептивы.

Определению протромбинового времени отводится ведущая роль в контроле за пероральной антикоагулянтной терапией. Однако при таком контроле протромбиновое время зависит от чувствительности используемого для этих целей тромбопластина. Поэтому сравнение результатов исследований с использованием различных тромбопластинов является важной задачей практической медицины. Разные тромбопластины различают по ISI (International Sensitivity Index — Международный индекс чувствительности), который прилагается к описанию каждого набора. В 1983 г. ВОЗ совместно с Международным обществом тромбоза и гемостаза приняли тромбопластин из мозга человека за референтный и установили, что ISI этого тромбопластина равен 1,0 (Международный референтный препарат Всемирной организации здравоохранения). Все другие коммерческие тромбопластины калибруются по нему, и для каждого определяется своя чувствительность (ISI). Для сравнения результатов исследования протромбинового времени у больных, получающих пероральную антикоагулянтную терапию, необходимо рассчитать INR (International Normalized Ratio), или международное нормализованное отношение (МНО).

$$\text{INR (МНО)} = (\text{протромбиновый коэффициент})^{\text{ISI}}$$

$$\text{Протромбиновый коэффициент (PTR)} = \frac{\text{протромбиновое время больного (с)}}{\text{протромбиновое время контроля (с)}}$$

INR — это попытка математически скорректировать разницу, даваемую тромбопластинами с различной чувствительностью, т.е. привести результат к данным, полученным с референтным тромбопластином (табл. 5.8).

Т а б л и ц а 5.8. Нормализация протромбинового времени при использовании 4 различных тромбопластинов по расчету INR

Тромбопластин ISI	Протромбиновое время, с		Рассчитанные величины	
	пациент	контроль	PTR	INR
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 рекомендуется работать с тромбопластином, имеющим ISI меньше 1,5. Кроличьи тромбопластины имеют ISI = 2,0—3,0. В США все лаборатории перешли на плацентарный человеческий тромбопластин с ISI = 1,0 [Mammen E.F., 1996].

Основная задача мониторинга приема пероральных антикоагулянтов — это 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 имеется тенденция к переходу на более короткое время. ВОЗ разработаны рекомендации для контроля уровня антикоагулянтов, выраженные в INR (табл. 5.9).

Т а б л и ц а 5.9. Рекомендуемые уровни антикоагулянтов в INR

Клиническое состояние	Рекомендуемое INR
Профилактика тромбоза глубоких вен	2,0—3,0
Лечение тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии	2,0—3,0
Возвратный тромбоз глубоких вен, легочной тромбоэмболии	2,0—3,0
Протезы клапанов из собственной ткани	2,0—3,0
Механические протезы клапанов	2,5—3,5

Для удобства расчетов INR приводим шкалу, на которой представлена зависимость INR от ISI и PTR (табл. 5.10). На вертикальной шкале слева приведены величины PTR (отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени контрольной плазмы), а на горизонтальной шкале вверху — значения ISI (для различных тромбопластинов). На пересечении линий этих двух параметров находится INR для данного пациента.

Фактор VII (проконвертин)

Активность фактора VII в плазме в норме — 65—135 %.

Фактор VII (проконвертин, или конвертин) относится к альфа-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 у факторов свертывания).

Врожденный недостаток фактора VII обуславливает развитие геморрагического диатеза (болезнь Александра).

Приобретенные формы гипопроконвертинемии встречаются у младенцев в первые дни жизни, у больных с поражением печени, а также в результате действия непрямы антикоагулянтов. Отмечается снижение активности проконвертина в плазме крови у больных вирусным гепатитом, циррозом печени, при остром алкогольном гепатите, хроническом персистирующем гепатите. У больных с циррозом печени просматривается отчетливая связь между снижением уровня проконвертина и тяжестью процесса. Из-за короткого периода полураспада снижение активности проконвертина является лучшим маркером развития печеночной недостаточности.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора VII в крови для выполнения операций составляет 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, отчетливо снижается активность фактора VII вследствие коагулопатии потребления.

Фактор V (проакцелерин)

Активность фактора V в плазме в норме — 0,5—2,0 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, активируя 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.

Активность проакцелерина определяют для выявления как врожденного, так и приобретенного дефицита фактора V.

Т а б л и ц а 5.10. Шкала для определения INR

ISI	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	INR																				
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	1.0
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	1.2	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	1.7
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	2.2
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	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	3.4
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	4.1
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	4.9
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	5.8
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	5.9	5.9																			

Наследственный дефицит фактора V проявляется парагемофилией (болезнь Оурена).

Активность фактора V заметно снижается при тяжелых формах острого вирусного гепатита и при переходе острого гепатита в хронический. При циррозе печени наблюдается отчетливое снижение содержания в плазме крови проакцелерина. При неосложненной механической желтухе активность фактора V снижается, но незначительно; при вторичном вовлечении в процесс печени отмечается отчетливое снижение фактора V.

Минимальный гемостатический уровень активности фактора V в крови для выполнения операций составляет 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, отмечается отчетливое снижение фактора V за счет его потребления.

Фактор II (протромбин)

Активность фактора II в плазме в норме — 0,5—1,5 кЕД/л, или 60—150 %.

Фактор II относится к эуглобулинам, являясь гликопротеидом. Под действием факторов Ха и V, фосфолипидов и кальция протромбин расщепляется, образуя тромбин. Фактор II синтезируется в печени при участии витамина K.

Уровень содержания протромбина или его функциональная полноценность снижается при эндо- и экзогенной недостаточности витамина K, когда синтезируется неполноценный протромбин, что наблюдается при тяжелых поражениях печени и желудочно-кишечного тракта. Отмечаются и врожденные дефекты фактора II. Непрямые антикоагулянты снижают содержание фактора II в крови за счет угнетения его синтеза.

На основании содержания протромбина можно судить о функциональном состоянии печени. Снижение содержания протромбина при заболеваниях печени наблюдается значительно чаще, чем удлинение протромбинового времени.

Время свертывания крови нарушается лишь при концентрации протромбина ниже 40 %. Минимальный уровень активности протромбина в крови для выполнения операций — 20—40 %, при более низком содержании риск развития послеоперационных кровотечений чрезвычайно велик.

Минимальный уровень активности протромбина в крови для остановки кровотечения — 10—15 %, при более низком содержании остановка кровотечения без введения больному протромбина невозможна [Ogston D., Bennett B., 1977]. При ДВС-синдроме, начиная со II стадии, отмечается отчетливое снижение протромбина за счет его потребления.

Повышенный уровень фактора II способствует развитию тромбозов.

Оценка третьей фазы плазменного гемостаза — образования фибрина

Показатели, характеризующие третью фазу:

1. Концентрация фибриногена в плазме.
2. Активность XIII фактора в плазме.
3. Тромбиновое время.

Фибриноген

Фибриноген (фактор I) — белок, синтезирующийся в основном в печени. В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора XIIIа может превращаться в нерастворимый фибрин. Нормальные величины концентрации фибриногена в плазме приведены в табл. 5.11.

Т а б л и ц а 5.11. Содержание фибриногена в плазме в норме

Возраст	Концентрация фибриногена	
	мг/дл	г/л
Новорожденные	125—300	1,25—3,00
Взрослые	200—400	2,00—4,00

Повышение концентрации фибриногена или ее снижение отмечено при следующих состояниях и заболеваниях:

- 1) гиперкоагулемия при различных стадиях тромбоза, инфаркте миокарда, а также в последние месяцы беременности, после родов, после хирургических операций;
- 2) воспалительные процессы, в частности при пневмониях. В связи с этим используют определение концентрации фибриногена в плазме параллельно с определением СОЭ для контроля за течением воспалительного процесса;
- 3) неопластические процессы, особенно при раке легкого;
- 4) легкие формы гепатита (концентрация фибриногена может быть повышена). Тяжелые поражения печени (острый гепатит, цирроз) сопровождаются снижением концентрации фибриногена;
- 5) наследственные афибриногемии и гипофибриногемии, первичный фибринолиз (концентрация фибриногена снижена);
- 6) 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. Выявляющееся позднее снижение концентрации фибриногена говорит 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 не определяется. Оценивая результаты исследований, необходимо принимать во внимание не только абсолютное, но и относительное снижение концентрации фибриногена по сравнению с первоначальными, повышенными цифрами. Выраженное прогрессивное снижение концентрации фибриногена во II—III стадиях острого ДВС-синдрома расценивается как неблагоприятный признак, улучшение же состояния сопровождается ее повышением.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор)

Активность фактора XIII в плазме в норме — 100 %.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, фибриназа, фактор Лаки—Лоранда) относится к бета-2-гликопротеидам. Определяется в сосудистой стенке, тромбоцитах, эритроцитах, почках, легких, мышцах, плаценте. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном.

Фактор XIII под влиянием тромбина превращается в активную форму XIIIa, которая при формировании фибринового сгустка обеспечивает образование более тесно соединенных перекрестно связанных форм фибрина. Фибриноген же, свертывание которого вызвано чистым тромбином, дает рыхлую форму 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 третью фазу свертывания крови (фибринообразование); снижение или повышение активности фибриназы рассматривают как фактор геморрагического или тромботического риска.

Врожденный 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. Кровоточивость проявляется по петехиальному типу. Случаются кровоизлияния в мозг. Отмечается медленное заживление ран, часто образуются послеоперационные грыжи, плохо срастаются переломы. Все параметры в коагулограмме, кроме снижения уровня фактора XIII в плазме, остаются в пределах нормы. Приобретенный дефицит фактора XIII выявляется у больных С-авитаминозом, лучевой болезнью, лейкозами, циррозами, гепатитами, раком с метастазами в печень, лимфомой, с ДВС-синдромами, у перенесших адреналэктомию; после приема антикоагулянтов непрямого действия ее активность снижается. 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 рекомендуется исследовать активность фактора XIII, поскольку в ряде случаев такие явления могут быть связаны с дефицитом этого фактора (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 V., 1977].

У больных с тромбозомболическими осложнениями, атеросклерозом, после оперативных вмешательств, у рожениц, после введения адреналина, глюкокортикоидов, питуитрина активность фибриназы часто повышена.

Тромбиновое время

Тромбиновое время в плазме в норме — 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 (антитромбин III, гепарин, парапротеины); используется для оценки как третьей фазы свертывания крови — образования фибрина, так и состояния естественных и патологических антикоагулянтов.

В клинике определение тромбинового времени чаще всего преследует следующие цели:

- контроль за гепаринотерапией, особенно при использовании гепарина с высоким молекулярным весом;
- контроль за фибринолитической терапией;
- диагностика гиперфибринолитических состояний;
- диагностика афибриногенемии и дисфибриногенемии.

Тромбиновое время, являясь косвенным показателем содержания фибриногена, удлиняется при наследственных и приобретенных афибриногенемиях и гипофибриногенемиях (при тяжелых поражениях печени, фибринолизе, остром ДВС-синдроме). Удлиняется тромбиновое время и при парапротеинемиях.

Определение тромбинового времени является одним из распространенных 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 тромбиновое время превышает оптимальное значение более чем в 2–3 раза, доза стрептокиназы должна быть больше, чтобы увеличить потребление плазминогена и снизить образование плазмина; если тромбиновое время уменьшается до уровня ниже оптимального значения, дозу стрептокиназы следует уменьшить для того, чтобы часть плазминогена не была заблокирована в форме активатора, а чтобы он полностью превращался в плазмин.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Показатели, характеризующие состояние антикоагулянтов:

1. Антитромбин III.
2. Гепарин.
3. Активированное время свертывания крови.
4. Протеин С.
5. Протеин S.

Антитромбин III (АТ III)

Содержание АТ III в плазме в норме — 80–120 %.

АТ III — гликопротеид, наиболее важный естественный ингибитор свертывания крови; ингибирует тромбин и ряд активированных факторов свертывания (Ха, XIIa, IXa). АТ III образует с гепарином быстродействующий комплекс — гепарин—АТ III. Дефицит АТ III может быть первичным (наследственным) и вторичным, связанным с определенным заболеванием

или состоянием. Снижение уровня АТ III, являющееся фактором тромбогенного риска (снижение уровня АТ III до 50—80 % ведет к значительному увеличению числа послеоперационных тромбозов), отмечается при ряде состояний и заболеваний:

- при атеросклерозе, в старческом возрасте;
- в середине менструального цикла, в последние месяцы беременности;
- в послеоперационном периоде;
- при заболеваниях печени (хронические гепатиты, циррозы печени) уровень АТ III снижается пропорционально тяжести заболевания;
- при остром ДВС-синдроме, являясь его ранним и важным лабораторным признаком. Поэтому при состояниях, чреватых развитием этого осложнения, целесообразно как профилактическое определение АТ III, так и определение его в качестве контроля за течением заболевания и проводимой терапией [Баркаган З.С., 1988];
- при введении гепарина АТ III снижается, так как соединяется с ним. Низкое содержание АТ III ведет к неэффективности терапии гепарином. Ослабление действия гепарина наблюдается при снижении содержания АТ III до 50 %; при снижении до 20 % действие гепарина почти полностью прекращается. Наклонность к рецидивирующим тромбозам, особенно плохо поддающимся терапии гепарином, должна наводить на мысль о снижении АТ III. При терапии гепарином желательны контроль за уровнем содержания АТ III;
- при приеме пероральных контрацептивов и эстрогенов;
- наиболее частая причина снижения уровня АТ III — шоковые состояния, при которых резко падает продукция АТ III печенью и активируются его ингибиторы в крови.

Повышение уровня АТ III расценивается как фактор геморрагического риска и отмечается в следующих случаях:

- 1) при вирусном гепатите, холестазах, тяжелом остром панкреатите, раке поджелудочной железы;
- 2) при дефиците витамина К;
- 3) при приеме антикоагулянтов непрямого действия;
- 4) во время менструации.

Гепарин в плазме

Активность гепарина в плазме в норме — 0,24—0,6 кЕД/л.

Гепарин является сульфатированным полисахаридом, синтезируется в тучных клетках, не проникает через плаценту. В большом количестве содержится в печени и легких. Превращает АТ III в антикоагулянт немедленного действия. С фибриногеном, плазмином и адреналином образует комплексы, обладающие противосвертывающим и фибринолитическим действием. В малых концентрациях ингибирует реакцию между факторами IXa, VIII, аутокаталитическую активацию тромбина и действие фактора Xa. В высоких концентрациях ингибирует коагуляцию во всех фазах, в том числе и тромбин-фибриногеновую. Тормозит некоторые функции тромбоцитов. Экзогенный гепарин инактивируется главным образом в печени, но 20 % его выделяется с мочой. Поэтому после назначения его больным с поражением печени и почек надо следить за эффективностью лечения антикоагулянтом и при необходимости уменьшать его дозы.

Гепарин оказывает свое действие только при наличии полноценного АТ III в крови.

Определение гепарина необходимо как для мониторинга гепаринотерапии, так и для выявления резистентности больных к гепарину. Основные формы гепаринорезистентности:

- 1) дефицит АТ III. В основе механизмов развития дефицита АТ III лежат усиленное потребление его (например, при ДВС-синдроме), гепарининдуцированное истощение, нарушение синтеза, потеря с мочой при массивной протеинурии;
- 2) функциональные аномалии АТ III: снижение чувствительности к гепарину, снижение инактивирующего эффекта в отношении тромбина. В основе этой патологии АТ III лежат врожденные качественные дефекты молекулы АТ III;
- 3) нарушение взаимодействия АТ III с гепарином. В основе патологии лежит конкурентное взаимодействие иммунных комплексов, белков острой фазы воспаления, антигепаринового фактора тромбоцитов, фибронектина с АТ III;

- 4) дисциркуляторные метаболические формы (стаз, ацидоз, микроциркуляторные нарушения);
- 5) смешанные формы.

Развитие указанных форм гепаринорезистентности является одной из основных причин неэффективного применения гепарина у больных.

Повышение количества гепарина наблюдается при диффузных болезнях соединительной ткани, лейкозах, лучевой болезни, при анафилактическом и посттрансфузионном шоке.

Активированное время свертывания крови (АВС)

АВС в норме — 80—120 с.

Метод определения активированного времени свертывания крови (АВС) позволяет контролировать и регулировать уровень гепаринизации больного во время работы искусственных органов (аппарат искусственного кровообращения, искусственная почка, печень, гемосорбция), рассчитывать нейтрализующую дозу протамина сульфата и оценивать полноту нейтрализации гепарина. Большим достоинством метода является возможность выявлять больных с той или иной степенью резистентности к гепарину, когда для достижения оптимальной степени гепаринизации приходится вводить больному гепарин в дозе до 13 мг/кг, в то время как обычно применяется 2—4 мг/кг. Практическое использование метода АВС для контроля уровня гепаринизации излагается на примере его применения у больных, оперируемых в условиях искусственного кровообращения. Для каждого больного строится свой индивидуальный график (рис. 5.1). На оси ординат — количество гепарина, вводимого больному (мг/кг), на параллельной шкале — уровень протамина сульфата (мг/кг), на оси абсцисс — величина АВС в секундах. Вертикальные линии ограничивают оптимальные пределы АВС во время искусственного кровообращения — 480—600 с. Оптимальная гепаринизация больного, оперируемого в условиях искусственного кровообращения, обычно достигается при дозе гепарина 2—4 мг/кг и величине АВС 480—600 с [Ходас М.Я. и др., 1989]. Количество гепарина (мл), которое необходимо ввести больному, рассчитывают следующим образом: 1 мл (1 мл содержит 5000 ЕД) раствора гепарина содержит 50 мг чистого гепарина, если масса тела больного 80 кг, то количество гепарина (мл) равно: $80 \text{ кг} \cdot 3 \text{ мг/кг} (2\text{—}4 \text{ мг/кг}) = 240 \text{ мг}$ чистого гепарина; $240 \text{ мг} : 50 \text{ мг} = 4,8 \text{ мл}$ гепарина. На график наносят исходное значение АВС (рис. 5.1, точка А), которое определяют у больного перед подключением аппарата искусственного кровообращения.

Через 5 мин после введения рассчитанной дозы гепарина больному повторно определяют АВС и отмечают эту точку на графике (рис. 5.2, точка Б) — место пересечения значения АВС и введенной дозы гепарина (мг/кг); точки А и Б соединяют прямой линией, которой затем пользуются для контроля за уровнем гепаринизации во время искусственного кровооб-

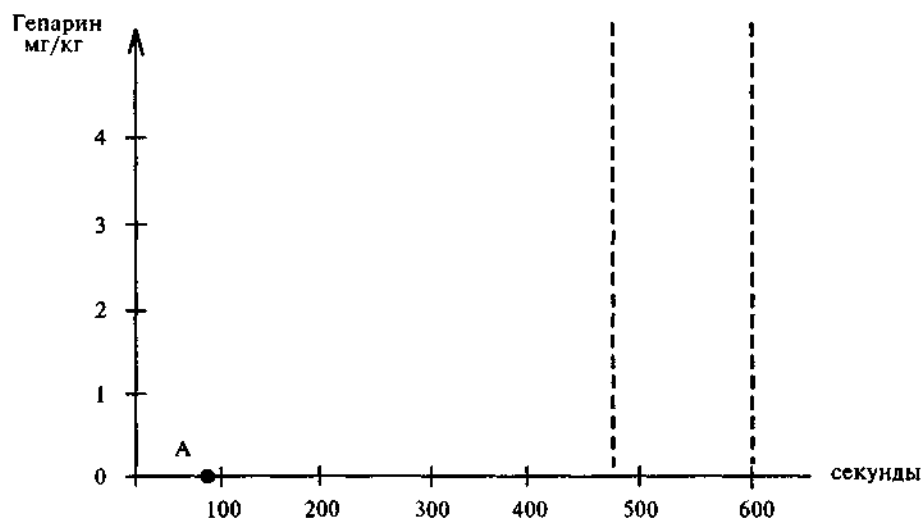


Рис. 5.1. Исходное значение АВС.

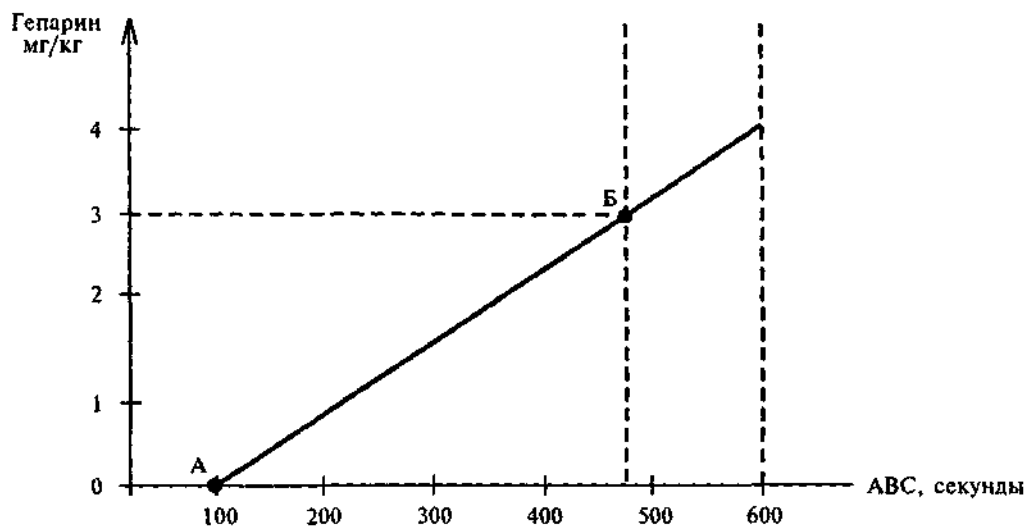


Рис. 5.2. Значения ABC через 5 мин после введения гепарина.

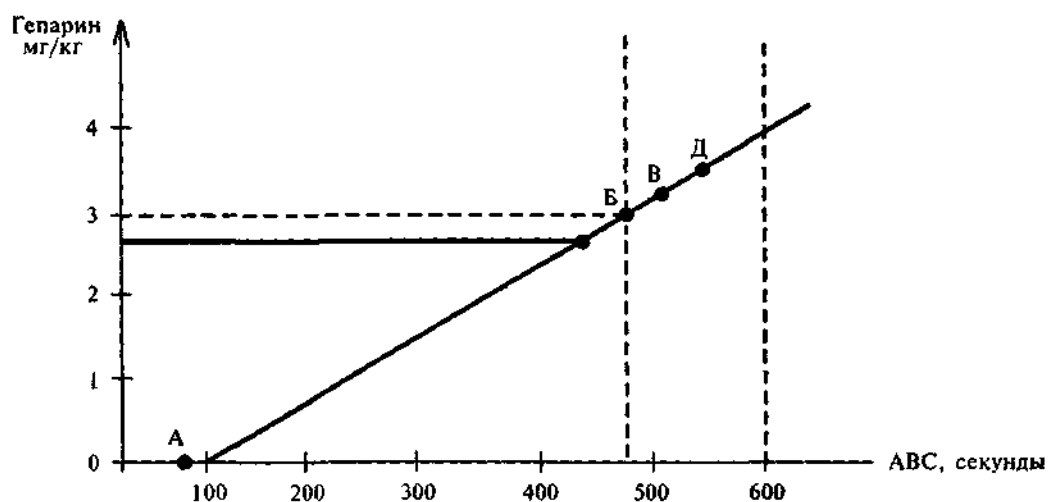


Рис. 5.3. Рабочий график для контроля за уровнем гепаринизации.

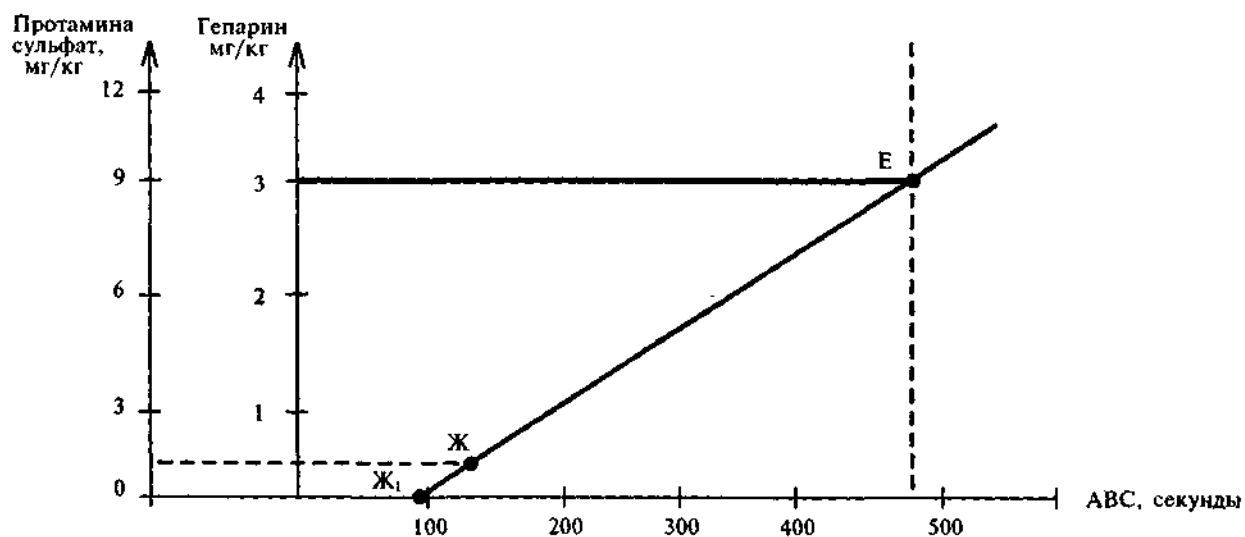


Рис. 5.4. Рабочий график расчета дозы протамина сульфата.

ращения. Если это значение АВС не входит в оптимальные его значения (480—600 с), т.е. имеется рефрактерность к гепарину, дополнительное количество гепарина для введения рассчитывают по приведенной ниже методике. В дальнейшем АВС определяют каждые 30 мин искусственного кровообращения.

Рабочий график приведен на рис. 5.3. Например, АВС до введения гепарина составляло 90 с (точка А), через 5 мин после введения гепарина — 480 с (точка Б), в начале искусственного кровообращения — 510 с (точка В), спустя 30 мин искусственного кровообращения — 450 с (точка Г). Поскольку эта величина свидетельствует о недостаточном уровне гепаринизации больного, по рабочему графику легко рассчитать дополнительное количество гепарина, которое необходимо довести для достижения оптимальной гепаринизации. Для этого из точки Г на ось ординат опускается перпендикуляр. Расстояние между сплошной и исходной пунктирной линией, равное 0,2 мг/кг, соответствует дозе гепарина, необходимой для создания адекватного уровня гепаринизации. После ее введения АВС увеличилось до 500 с (точка Д).

Перед окончанием искусственного кровообращения АВС составляло 480 с (рис. 5.4, точка Е), что соответствовало содержанию гепарина 3 мг/кг.

Для нейтрализации этого гепарина больному необходимо ввести 9 мг/кг протамина сульфата. Для перевода этого количества протамина сульфата в миллилитры необходимо $9 \text{ мг/кг} \times 80 \text{ кг (масса тела больного)} = 720 \text{ мг}$; 1 мл раствора протамина сульфата в ампулах содержит 10 мг чистого протамина сульфата, тогда количество его в миллилитрах равно: $720 \text{ мг} : 10 \text{ мг} = 72 \text{ мл}$. В практической работе необходимо помнить, что отечественный и импортный протамина сульфат обладают разной активностью по отношению к инактивации гепарина. После введения больному 72 мл протамина сульфата через 10 мин определяют АВС, которое составляет 120 с (рис. 5.4, точка Ж), что несколько выше исходного значения АВС (90 с). Дополнительную дозу протамина сульфата рассчитывают по графику, для этого из точки Ж опускают перпендикуляр на ось ординат. Расстояние между этим перпендикуляром и осью абсцисс равно 1 мг/кг. Это количество протамина сульфата было введено больному, и через 10 мин АВС нормализовалось, составило 95 с (точка З).

Протеин С в плазме

Содержание протеина С в плазме в норме — 70—130 %.

Протеин С — витамин-К-зависимый гликопротеид плазмы. Синтезируется печенью в виде неактивного профермента, который под влиянием комплекса тромбин—тромбомодулин превращается в активную форму. Активированный протеин С — антикоагулянтный фермент, который селективно инактивирует факторы Va и VIIIa путем 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 у больного. Специфичностью теста является то, что дефицит протеина С связан с высоким риском развития тромбоза, особенно венозного тромбоза и тромбоза легочной артерии у молодых людей.

Дефицит протеина С — частая причина тромбоземболических заболеваний у пожилых людей, поэтому определение его показано у больных в возрасте старше 50 лет, страдающих тромбозами, у которых его недостаточность составляет 25—40 % [Sammana M. et al., 1983; D'Angelo S.V. et al., 1996]. Недостаточность протеина С может быть двух типов: количественная (тип I) — низкая концентрация протеина и качественная (тип II) — протеин имеется, но он неактивен или малоактивен. При врожденной недостаточности протеина С — гетерозиготной — 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) свертывающей системы крови [D'Angelo S.V. et al., 1996].

Особенностью антикоагулянтного действия протеина С является то, что он не оказывает влияния без присутствия кофактора — протеина S (так же как гепарин неэффективен без АТ III), поэтому рекомендуется определять протеин С совместно с протеином S.

Протеин С не является белком острой фазы. Снижение протеина С отмечается при заболеваниях печени, витамин-К-авитаминозе, ДВС-синдроме. При нефротическом синдроме протеин С может теряться с мочой. Непрямые антикоагулянты, контрацептивы снижают концентрацию протеина С.

Протеин S в плазме

Содержание протеина S в плазме в норме — 60—140 %.

Протеин S — витамин-К-зависимый гликопротеид плазмы. Циркулирует в крови в двух формах: свободный белок — 40 % и связанный с C4 компонентом комплемента — 60 %. Они находятся в динамическом равновесии, но активным является только свободный белок. Протеин S является кофактором протеина C в процессе инактивации Va и VIIIa факторов свертывания крови [Баркаган З.С., 1988].

Уровень протеина S 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) происходит связывание протеина S с ним и количество свободного протеина S снижается. Снижение концентрации протеина S может наблюдаться 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. 5.12. приведены данные о влиянии изменений показателей антикоагулянтной системы на риск развития тромбогеморрагических осложнений.

Т а б л и ц а 5.12. Показатели антикоагулянтной системы и факторы риска развития тромбогеморрагических осложнений

Исследуемые показатели	Норма, %	Отклонение исследуемых показателей, %
Антитромбин III	80—120	< 80 — высокий фактор тромбогенного риска > 120 — высокий фактор геморрагического риска
Протеин C	70—130	< 70 — высокий фактор тромбогенного риска
Протеин S, кофактор протеина C	60—140	< 60 — высокий фактор тромбогенного риска

В табл. 5.13. приведены основные эффекты эндогенных и экзогенных антикоагулянтов.

Т а б л и ц а 5.13. Основные точки приложения действия антикоагулянтов

Антикоагулянты	Фазы плазменного гемостаза	Ингибируемые факторы свертывающей системы крови
Антитромбин III	I, II	Xa, XIIa, IXa
Протеин C	I, II	Va, VIIIa
Протеин S, кофактор протеина C	I, II	Va, VIIIa
Гепарин:		
малые концентрации	I, II	IXa, VIII, Xa, IIa
высокие концентрации	I, II, III	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:

1. Плазминоген
2. Альфа-2-антиплазмин
3. Альфа-1-антитрипсин
4. Продукты деградации фибриногена и фибрина
5. D-димер

Плазминоген

Содержание плазминогена в плазме в норме составляет 80—120 %.

Плазминоген (профибринолизин) — неактивный предшественник фермента плазмина (фибринолизина). Определение плазминогена является важнейшим для оценки состояния плазминовой (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, легких, 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 лизировать фибрин, хотя плазмин легко может разрушать фибриноген, факторы V, VIII и др. Мощная антиплазминовая система (альфа-1-антитрипсин, альфа-2-антиплазмин, альфа-2-макроглобулин, антитромбин III) защищает эти белки от действия плазмина, сосредоточивая его действие на фибрине.

Нарушения плазминовой системы. Под влиянием различных патологических процессов изменяются состояние плазминовой системы и продукция ее отдельных компонентов. В результате активация плазминовой системы нарушается гемостаз и довольно часто развивается геморрагический фибринолитический синдром. Клинически он протекает остро, проявляясь тяжелыми 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 определяются у больных с поражениями печени в результате уменьшения синтеза ею антиплазминов, при поражении органов, богатых активаторами плазминогена, и при оперативных вмешательствах на этих органах (по поводу рака предстательной железы, легкого), реже — у людей с усиленной выработкой (медикаментозной, бактериальной, стрессовой и др.) активаторов плазминогена или повышенной их концентрацией (табл. 5.14). Такой фибринолиз, обусловленный первичной активацией плазминовой системы как таковой и не отражающий реакцию организма на повышение образования фибрина, является первичным фибринолизом [Иванов Е.П., 1983]. Его целесообразно корректировать антифибринолитическими препаратами типа антипротеаз (контрикал, трасилол, эписилон-аминокапроновая кислота).

В большинстве случаев встречается 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 плазминогена. Нередко падает и уровень активаторов плазминогена на фоне сниженного или повышенного количества антиплазминов (табл. 5.14). На способности ряда препаратов превращать неактивный плазминоген в плазмин основано проведение тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда и тромбоэмболиями путем введения активаторов плазминогена (чаще всего препаратов стрептокиназы). При проведении тромболитической терапии необходим постоянный контроль за уровнем плазминогена в крови.

Наиболее ярко сдвиги в плазминовой системе прослеживаются при ДВС-синдроме, когда вначале активация фибринолиза является защитной, саногенной реакцией, поэтому ингибиторы плазмина 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.

Т а б л и ц а 5.14. Изменения в системе гемостаза при первичном и вторичном фибринолизе [Иванов Е.П., 1983]

Исследуемые показатели	Фибринолиз	
	первичный	вторичный
Фибриноген	Снижен	Снижен
Пламиноген	Повышен	»
Альфа-2-АП	Снижен	Повышен
ПДФ	Повышены	Повышены

Альфа-2-антиплазмин (альфа-2-АП)

Содержание альфа-2-АП в плазме в норме составляет 80—120 %.

Альфа-2-АП — основной быстродействующий ингибитор плазмина. Он подавляет фибринолитическую и эстеразную активность практически мгновенно. Механизм его действия основан на том, что он мешает пламиногену адсорбироваться на фибрине, снижая таким образом количество образующегося плазмина на поверхности сгустка и тем самым резко замедляя фибринолиз. Для специфического связывания альфа-2-АП с фибриногеном необходимо присутствие фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII).

Альфа-2-АП характеризует состояние системы ингибиторов фибринолиза.

Определение альфа-2-АП используется в комплексной оценке состояния плазминовой системы. Оценивать содержание альфа-2-АП нужно творчески, так как оно зависит и от содержания пламиногена, и от количества фибриногена в крови, что всегда должно приниматься во внимание.

Снижение активности альфа-2-АП наблюдается при тяжелых гепатитах, циррозе печени, хронических тонзиллитах, ДВС-синдроме, тромболитической терапии стрептокиназой. У больных с хроническим течением ДВС-синдрома, у которых пламиноген активизируется медленно, содержание альфа-2-АП резко падает, что связано с быстрым выведением комплекса альфа-2-АП—плазмин. У больных с низким содержанием альфа-2-АП и пониженной активностью фибринстабилизирующего фактора послеоперационный период может осложниться кровотечением.

Повышение альфа-2-АП может быть выявлено у больных сахарным диабетом, у лиц, перенесших стрептококковую инфекцию, со злокачественными новообразованиями, острыми тромбозами, после оперативных вмешательств.

Продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ)

Содержание ПДФ в плазме в норме меньше 10 мг/л.

ПДФ образуются в организме при активации системы фибринолиза (взаимодействия плазмина с фибриногеном и фибрином), которая развивается в ответ на внутрисосудистое фибринообразование. ПДФ обладают антитромбопластинным, антитромбиновым и антиполимеразным действием. Активный плазмин вызывает последовательное асимметричное расщепление фибриногена/фибрина. Вначале от их альфа- и бета-цепей отщепляются низкомолекулярные фрагменты. После их отщепления в плазме остается крупномолекулярный фрагмент X, который еще сохраняет способность образовывать фибрин (свертываться) под влиянием тромбина. Затем под действием плазмина 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 называются 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 легочной тромбоэмболии, инфаркте миокарда, тромбозах глубоких вен, в послеоперационном периоде, при осложнениях беременности (отслойка плаценты, эклампсия), у больных с различными злокачественными но-

вообразованиями, лейкозами, при острой и хронической почечной недостаточности, обширных травмах, ожогах, шоке, инфекционных заболеваниях, септицемии, коллагенозах, парапротеинемиях и др. Постоянное обнаружение ПДФ имеет большое значение в диагностике хронической формы ДВС-синдрома [Баркаган З.С., 1988].

Д-димер

Содержание Д-димера в плазме в норме меньше 0,5 мкг/мл.

При расщеплении волокон фибрина образуются фрагменты — Д-димеры. При определении с помощью специфических антисывороток содержания Д-димеров можно узнать, в какой степени в исследуемой крови выражен фибринолиз, но не фиброгенолиз. Повышенное содержание фрагмента фибриногена Д-димера является одним из главных маркеров активации системы гемостаза, поскольку отражает как образование фибрина в исследуемой крови, так и его лизис.

Выявление в плазме крови Д-димера свидетельствует об активации в ней фибринолиза. Определение в плазме Д-димера используется для исключения тромбоза и диагностики ДВС-синдрома. Если концентрация Д-димера в плазме менее 0,5 мкг/мл, наличие тромбоза (легочной артерии, глубоких вен и др.) у больного можно исключить [Janssen M.C.H. et al., 1997]. Повышенные значения Д-димера в плазме могут быть при инфаркте миокарда, злокачественных опухолях, заболеваниях печени, активном воспалительном процессе.

Свободный (плазменный) гемоглобин

Содержание свободного гемоглобина в плазме в норме составляет 1—4 мг/100 мл, или 0,16—0,62 мкмоль/л.

В плазме здорового человека обнаруживаются незначительные количества свободного гемоглобина, так как он почти полностью метаболизируется в печени. При выполнении этого исследования основное внимание необходимо обращать на наличие гемолиза в пробирке после венопункции. Определение свободного гемоглобина — тест на внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз.

Внутрисосудистый гемолиз встречается при следующих заболеваниях: при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, пароксизмальной холодовой гемоглобинурии, ДВС-синдроме, механическом травматическом гемолизе при протезировании сосудов и клапанов сердца, тропической малярии, при интенсивной физической нагрузке, ожогах, маршевой гемоглобинурии. Свободный гемоглобин при этих состояниях резко повышен.

Внесосудистый гемолиз встречается при трансфузионных осложнениях, при этом повышение свободного гемоглобина менее выражено. Повышение свободного гемоглобина при серповидно-клеточной анемии и бета-талассемии незначительно.

Определение свободного гемоглобина не имеет практического значения в диагностике хронических гемолитических состояний.

Глава 6

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

Одним из современных направлений в области клинической биохимии является лекарственный мониторинг. Лекарство — средство, широко применяемое в целях профилактики, лечения и диагностики заболеваний, становится в настоящее время предметом более глубокого изучения. Контроль или мониторинг содержания лекарств в течение всего периода лечения представляет собой комплексную аналитическую проблему. Цели лекарственного мониторинга:

- 1) определение правильного режима и дозировки лекарства индивидуально для каждого пациента;
- 2) определение наиболее эффективной концентрации лекарства для достижения успешного лечения;
- 3) предупреждение развития токсических эффектов;
- 4) контроль происходящих изменений в каждый период лечения с возможностью менять дозировку препаратов в зависимости от состояния пациентов;
- 5) изучение взаимосвязей различных факторов при назначенной терапии.

Именно такое понимание целей лекарственного мониторинга отвечает современным терапевтическим требованиям. Для решения этих задач необходимо тесное сотрудничество целого ряда специалистов, дополняющих друг друга как в области клинической диагностики и интерпретации (терапевт, кардиолог, пульмонолог, фармацевт и др.), так и в области лабораторной диагностики (врач-лаборант). Речь идет о совместной работе группы специалистов, которая предпринимает терапевтические меры на основе целенаправленных анализов биологического материала. Деятельность врача-лаборанта становится как бы фундаментом для дальнейших весьма важных и ответственных заключений. Надежность даваемой этой группой специалистов информации может в немалой степени повлиять на ход лечения и его результаты, решая тем самым судьбу пациента.

Прежде чем приступить к проведению мониторинга лекарственных препаратов, необходимо определить, какие лекарственные препараты необходимо мониторировать и установить клинические показания к лекарственному мониторингу.

Критерии лекарственных препаратов для мониторинга:

- опасность для пациента из-за токсичности препаратов;
- резкое повышение концентрации препаратов в крови при их приеме;
- узкий диапазон терапевтической концентрации лекарственных препаратов;
- препараты, применяемые для длительной терапии;
- лекарственные препараты, применяемые при болезни, угрожающей жизни пациента;
- значительная вариабельность фармакокинетики препарата (большой диапазон периода полувыведения);
- нелинейная фармакокинетика лекарственных препаратов;
- широкое распределение препаратов по организму.

Клинические показания к мониторингу:

- возможность передозирования применяемого лекарственного препарата;
- отсутствие ожидаемого эффекта от применяемой дозы;
- необходимость определения терапевтической дозы лекарственного препарата, если невозможно оценить его эффективность более простым способом;

- когда симптомы болезни пациента сходны с симптомами токсического действия лекарства;
- если ожидается взаимодействие применяемых при лечении пациента лекарств между собой;
- когда заболевание (заболевания) пациента могут изменить абсорбцию лекарства, связывающую способность белков крови, выделение лекарства из организма, наличие активных метаболитов;
- наблюдаемый противоположный клинический эффект при применении лекарства.

Гентамицин в сыворотке

Концентрация гентамицина в сыворотке при применении терапевтических доз (пиковая концентрация) составляет 6—10 мкг/мл. Токсическая концентрация — более 10 мкг/мл. Остаточная концентрация — менее 2 мкг/мл.

Период полувыведения гентамицина: 2—2,5 ч, при нарушении клубочковой фильтрации увеличивается в 30—40 раз.

Гентамицин относится к группе аминогликозидов II поколения. Спектр бактерицидного действия антибиотика очень широк. Он активно действует на стафилококки, устойчивые к другим антибиотикам, и на грамотрицательную флору: кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактерии, клебсиеллы. Гентамицин, особенно в сочетании с цефалоспоридами, эффективен в отношении синегнойной палочки. По данным литературы, к действию гентамицина сульфата в концентрации всего 4 мкг/мл чувствительны около 100 % штаммов патогенного стафилококка, 90 % эшерихий, 80 % синегнойной палочки и 70 % клебсиелл. Гентамицин плохо растворим в липидах, поэтому плохо всасывается при приеме внутрь. При внутримышечном введении гентамицина сульфата он быстро проникает в кровь, обнаруживаясь в ней уже через 30—45 мин. Максимальная концентрация в крови наблюдается через 1—1,5 ч. При внутривенном введении гентамицина максимальная концентрация определяется через 15 мин после окончания введения. Из крови гентамицин быстро и в терапевтических концентрациях проникает в различные ткани и органы: печень, легкие, селезенку, лимфатические узлы, хрящевую ткань и в больших концентрациях — в почки и мочу. Гентамицин хорошо проникает во все ткани и жидкости, кроме СМЖ (даже при менингитах его концентрация составляет не более 20 % плазменной), в то время как в синовиальной и перитонеальной жидкостях его концентрация равна 90—100 % плазменной [Каркищенко Н.Н., 1996]. Часть гентамицина, попавшая в ткани, связывается с белками тканей и задерживается в них значительно дольше, чем в плазме. Особенно высокие концентрации препарата обнаруживаются в корковом слое почек (около 40 % введенной дозы). Он выводится преимущественно почками. В моче появляется уже через 15—30 мин после внутримышечного введения с максимальным содержанием в ней в течение 2—4 ч после инъекции. За сутки с мочой выделяется 60—100 % введенного количества в основном в активном, неизменном виде. В ней создаются очень высокие концентрации гентамицина сульфата, часто в 10—100 раз превышающие содержание в крови (до 100—500 мкг/мл), что обеспечивает активное действие даже на относительно устойчивых возбудителей урологических инфекций, а также высокую эффективность при этих заболеваниях. При повторном введении гентамицина сульфата содержание его в ткани почек несколько возрастает, а при длительном введении — увеличивается в значительной степени. При нарушении функции почек он может вызывать токсический эффект. С желчью гентамицин выводится в значительно меньшем количестве, хотя в ней создаются терапевтические концентрации — от 20 до 80 % количества, наблюдаемого в крови. При чувствительности возбудителя для лечебного эффекта при инфекциях желчных путей этого достаточно. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 6—8 ч.

Для гентамицина установлена взаимосвязь между его концентрацией в сыворотке крови, терапевтическим эффектом и частотой развития нежелательных реакций. Фармакокинетика гентамицина имеет большие индивидуальные колебания. Вследствие этого даже при введении высоких доз гентамицина примерно у половины пациентов отмечаются субтерапевтические концентрации. При мониторинге у новорожденных детей, которым гентамицин вводят в стандартных концентрациях, в 80 % случаев пиковая концентрация ниже терапевтического диапазона.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют:

- 1) пиковую концентрацию гентамицина в сыворотке. Время взятия крови при внутривенном применении препарата — через 15 мин после окончания внутривенного введения; при внутримышечном введении — через 60 мин после введения;
- 2) остаточную концентрацию — перед введением очередной дозы.

Найдя пиковую концентрацию в терапевтическом диапазоне (6—10 мкг/мл), можно определить эффективность используемой дозы гентамицина сульфата. Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень (она должна быть менее 2 мкг/мл), свидетельствует о кумуляции препарата и опасности развития токсических эффектов. Коррекция доз гентамицина по данным мониторинга ставит целью добиться «попадания» в терапевтический диапазон.

Побочные эффекты. Побочные явления при рациональном назначении гентамицина сульфата наблюдаются у 3 % больных. Нефротоксический эффект клинически проявляется нарушением концентрационной функции почек, увеличением объема мочи, понижением ее концентрации и осмолярности. Появляются или возрастают протеинурия, азотемия, теряется большое количество калия и магния с мочой. Для контроля за состоянием функции почек необходимо определять концентрацию креатинина в крови перед назначением гентамицина и затем повторять каждые 2—3 дня. Повышение уровня креатинина в крови более чем на 25 % исходного уровня свидетельствует о возможном начале нефротоксического действия гентамицина. Повышение концентрации креатинина более чем на 50 % является показанием к отмене гентамицина и его замене препаратами, не обладающими нефротоксическим действием.

Ототоксичность: назначение препарата противопоказано при нарушениях VIII пары черепных нервов. Клинические проявления выражаются в нарушениях функции вестибулярного аппарата и снижении слуха.

Аллергические осложнения проявляются различной сыпью, отеками и кожным зудом.

Амикацин в сыворотке

Концентрация амикацина в сыворотке при применения терапевтических доз (пиковая концентрация) составляет 20—30 мкг/мл. Токсическая концентрация — более 30 мкг/мл. Остаточная концентрация — менее 10 мкг/мл.

Период полувыведения амикацина 2—2,5 ч, при нарушении клубочковой фильтрации увеличивается в 30—40 раз.

Амикацин — антибиотик группы аминогликозидов III поколения. На него мало действуют большинство ферментов, разрушающих гентамицин, поэтому его считают наиболее устойчивым и значительно более активным аминогликозидом. Амикацин является среди аминогликозидов антибиотиком первой очереди в случае выделения гентамицинорезистентных возбудителей. Он действует на штаммы, устойчивые к пенициллину, превосходит по активности гентамицин и другие аминогликозиды в отношении клебсиелл, протей, но не действует на большинство анаэробов. Штаммы, устойчивые к амикацину, устойчивы ко всем другим аминогликозидам [Каркищенко Н.Н., 1996].

При внутримышечном введении всасывается несколько медленнее гентамицина, пик концентрации в крови достигается через 1—1,5 ч, при внутривенном введении — через 15 мин. Распределяется по органам и тканям, подобно гентамицину. Выводится с мочой. За первые сутки после введения выводится до 90 % введенного амикацина. Выделяется с мочой в высоких концентрациях: в первые 6 ч после введения в моче содержится до 500 мкг/мл, а в последующие 6 ч — до 150 мкг/мл. Поэтому амикацин весьма показан для лечения урологических инфекций. Кумуляция в организме не наступает.

Для амикацина характерна взаимосвязь между его концентрацией в сыворотке крови, терапевтическим эффектом и частотой развития нежелательных реакций. Фармакокинетика амикацина имеет большие индивидуальные колебания. Вследствие этого даже при введении высоких доз амикацина у части больных в крови определяются субтерапевтические концентрации.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют:

- 1) пиковую концентрацию амикацина в сыворотке. Время взятия крови при внутривенном применении препарата — через 15 мин после окончания внутривенного введения; при внутримышечном введении — через 60 мин после введения;
- 2) остаточную концентрацию — перед введением очередной дозы.

Найдя пиковую концентрацию в терапевтическом диапазоне (20—30 мкг/мл), можно определить эффективность используемой дозы амикацина. Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень (должна быть менее 10 мкг/мл), свидетельствует о кумуляции препарата и опасности развития токсических эффектов. Лабораторный контроль за концентрацией амикацина в крови позволяет добиться постоянного поддержания терапевтических доз препарата в крови больного.

Ванкомицин в сыворотке

Концентрация ванкомицина в сыворотке при применении терапевтических доз (пиковая концентрация) составляет 25—40 мкг/л. Токсическая концентрация — более 30 мкг/мл. Остаточная концентрация — 5—15 мкг/мл.

Период полувыведения ванкомицина — 7 ч.

Ванкомицин относится к группе антибиотиков гликопептидов. Препарат обладает бактерицидным действием в отношении грамположительных бактерий, кокков, в том числе пеницилиназообразующих и метициллиноустойчивых штаммов, а также в отношении анаэробов (клостридии, включая *C. difficile*, актиномицеты). Ванкомицин применяют при следующих заболеваниях:

- 1) энтероколиты, вызванные клостридиями или реже стафилококками (псевдомембранозный колит);
- 2) тяжелые инфекции, вызванные стафилококками, устойчивыми к обычным противостафилококковым препаратам (множественная резистентность);
- 3) тяжелые стафилококковые инфекции у лиц с аллергией к пенициллинам и цефалоспорином;
- 4) стрептококковый эндокардит у больных с аллергией к бензилпеницилину.

Ванкомицин вводят только внутривенно, так как он не всасывается из желудочно-кишечного тракта и очень плохо всасывается при внутримышечном введении. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 8—12 ч. При повторных введениях возможна кумуляция препарата. Хорошо и быстро проникает в плевральную полость, перикард, синовиальную и асцитическую жидкость, причем концентрация его близка к плазменной, в желчи содержится около 50 % препарата. Выводится в основном путем клубочковой фильтрации.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют:

- а 1) пиковую концентрацию ванкомицина в сыворотке. Время взятия крови — через 15 мин после окончания внутривенного введения;
- 2) остаточную концентрацию — перед введением очередной дозы.

Наиболее частым осложнением при введении ванкомицина являются флебиты. Для того чтобы избежать этого осложнения, ванкомицин следует вводить на изотоническом растворе хлорида натрия (250 мл) или 5 % растворе глюкозы в течение 60 мин. К недостаткам ванкомицина относится его ототоксичность. Поскольку препарат выводится через почки, он особенно опасен для больных с нарушением их функции, но токсичности можно избежать, если удерживать его концентрацию в крови ниже 30 мкг/л [Herfindantl E.T., Gourley D.R., 1996]. Необходимо помнить, что ванкомицин может приводить к развитию нейтропении.

Дигоксин в сыворотке

Концентрация дигоксина в сыворотке при применении терапевтических доз составляет 0,8—2,0 нг/мл (1,2—2,7 нмоль/л). Токсическая концентрация — более 2,0 нг/мл (более 2,7 нмоль/л).

Биологический период полувыведения дигоксина у взрослых — 38 ч — при нормальной функции почек, 105 ч — при анурии. Время достижения состояния равновесия препарата в крови составляет 5—7 дней.

Дигоксин — один из наиболее часто используемых сердечных гликозидов. Его обычно принимают в течение месяца. Абсорбция в желудочно-кишечном тракте составляет примерно 60—80 % принятой дозы [Долгов В. и др., 1995]. Из крови большая часть препарата выво-

дится почками. Назначают дигоксин в основном при сердечной недостаточности и как антиаритмическое средство наряду с другими препаратами (табл. 6.1). При хронических отравлениях дигоксином чаще всего наблюдается гипокалиемия, а при острых отравлениях — гиперкалиемия. Большинство симптомов токсического действия дигоксина наблюдается при концентрации 3—5 нг/мл (3,8—6,4 нмоль/л). Более высокие концентрации, как правило, являются следствием неправильного взятия крови на исследование.

Т а б л и ц а 6.1. Клиническое использование сердечных гликозидов [Каркищенко Н.Н., 1996]

Изучаемые 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 взятия крови на исследование. Материалом для исследования является сыворотка. Кровь лучше брать через 12—24 ч после приема последней дозы препарата. Гемолиз взятой крови приводит к повышению результатов исследования.

Мониторинг концентрации дигоксина в крови следует проводить у тех пациентов, у которых выявлен один из следующих факторов:

- 1) нарушения электролитов (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия);
- 2) сопутствующая патология (болезни почек, гипофункция щитовидной железы);
- 3) прием дигоксина совместно с другими препаратами (диуретики, хинидин, бета-адреномиметики).

Клиническими признаками передозировки препарата являются тошнота, рвота, понос, анорексия, головная боль, галлюцинации, нарушения световосприятия, синусовая тахикардия, предсердная или желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада.

Дигитоксин в сыворотке

Концентрация дигитоксина в сыворотке при применении терапевтических доз составляет 14—26 нг/мл. Токсическая концентрация — более 35 нг/мл.

Биологический 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 (около 100 %) абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. В сыворотке крови дигитоксин связывается с альбумином. Его действие на сократимость сердечной мышцы примерно такое же, как у дигоксина. Стандартная эффективная доза препарата составляет примерно 50 % токсической. Это относительно высокое значение, поэтому следует контролировать уровень препарата в крови больных. Правила забора крови и симптомы интоксикации такие же, как у дигоксина.

Фенобарбитал в сыворотке

Концентрация фенобарбитала в сыворотке при применении терапевтических доз составляет 10—40 мг/л (65—172 мкмоль/л). Токсическая концентрация — более 45 мг/л (более 194 мкмоль/л).

Биологический период полувыведения фенобарбитала: у взрослых — 96 ч, у детей — 62 ч, у новорожденных — 103 ч. Время достижения состояния равновесия препарата в крови — 3—4 нед.

Фенобарбитал используют как седативное и антиконвульсивное средство. Его принимают внутрь, и препарат почти полностью (до 80 %) всасывается в тонкой кишке. Максимальная концентрация препарата достигается через 2—8 ч после однократного приема внутрь или через 1,5—2 ч после внутримышечного введения. В плазме крови фенобарбитал связывается белками на 40—60 %. Метаболизм протекает в печени путем окисления микросомальной системой цитохромов Р-450. Около 50 % препарата экскретируется почками в неизменном виде [Долгов В. и др., 1995]. Мониторинг фенобарбитала проводят у больных эпилепсией, принимающих этот препарат.

Правила взятия крови на исследование. Материалом для исследования является сыворотка. Для исследования берут венозную кровь перед получением очередной дозы препарата. Первое измерение его концентрации 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:

- 1) изменения дозы фенобарбитала;
- 2) введения в курс лечения другого антиэпилептического препарата;
- 3) появления признаков токсикоза;
- 4) возобновления припадков эпилепсии;
- 5) у беременных каждые 2—4 нед.

Признаки передозировки препарата: сонливость, нарушения координации, атаксия, нистагм.

Теofilлин в сыворотке

Концентрация теofilлина в сыворотке при применении терапевтических доз составляет 8—20 мкг/л (44—111 мкмоль/л). Токсическая концентрация — более 20 мкг/л (более 111 мкмоль/л).

Биологический период полувыведения теofilлина: у взрослых — 3,5 ч, у детей — 8—9 ч, у новорожденных — 103 ч.

Время достижения состояния равновесия препарата в крови (многократные пероральные дозы): у взрослых — 2 дня, у детей — 1—2 дня, у новорожденных — 2—6 дней.

Теofilлин угнетает фосфодиэстеразу, увеличивает уровень цАМФ в клетках, является антагонистом аденозиновых рецепторов в легких, вследствие чего бронхи расширяются. Из группы ксантинов теofilлин является наиболее эффективным бронходилататором.

Теofilлин используют в первую очередь при лечении бронхиальной астмы. Он быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, особенно при использовании в виде соли или двойной соли (аминофиллин). Концентрация теofilлина в крови у больных бронхиальной астмой зависит от принятой схемы получения лекарства. Максимальная концентрация в крови достигается через 60—90 мин после приема препарата. С мочой выводится около 13 % введенного препарата. Объем выдоха легких связан с концентрацией теofilлина в крови. Действие препарата, предотвращающее появление спазма бронхов, отмечается при концентрации препарата выше 10 мкг/л; оптимальная концентрация — 15 мкг/л.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. Время взятия крови:

• **при внутривенном применении препарата:**

- через 30 мин после введения;
- через 6 ч после начала лечения;
- через 12—18 ч после начала лечения;

• **при пероральном приеме препарата** — через 2 ч после принятия лекарства и непосредственно перед приемом очередной дозы.

Токсические эффекты могут развиваться при концентрациях теofilлина 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, возбужденность. При концентрации выше 35 мкг/л — гипергликемия, падение кровяного давления, тахикардия, аритмия, гипоксия, приступы клонико-тонических судорог [Каркищенко Н.Н., 1996]. Диуретический эффект теofilлина способствует потере жидкости организмом больного. В результате может возникнуть тяжелая дегидратация, особенно у детей.

Хинидин в сыворотке

Концентрация хинидина в сыворотке при применении терапевтических доз (никовая концентрация) — 3—5 мкг/мл. Токсическая концентрация — более 5 мкг/мл.

Период полувыведения хинидина — 7 ч.

Хинидин относится к антиаритмическим препаратам, способным предупреждать либс устранять нарушения сердечного ритма. Он оказывает кардиодепрессивное действие, уменьшая сократимость миокарда и снижая скорость распространения электрического возбуждения. Терапевтический эффект хинидина проявляется в снижении скорости распространения возбуждения по предсердиям, желудочкам и проводящей системе сердца (пучок Гиса, волокна Пуркинье). Он позволяет устранить предсердные тахикардии, увеличивая эффективный рефрактерный период и удлиняя длительность потенциала действия предсердий, желудочков и проводящей системы сердца. Хинидин укорачивает эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла. Вследствие своих антихолинергических свойств хинидин может повышать проводимость атриовентрикулярного узла, поэтому при предсердных тахикармиях перед назначением хинидина рекомендуется вводить сердечные гликозиды для предотвращения возникновения желудочковых тахикармий. Хинидин также подавляет автоматизм проводящей системы сердца и эктопические очаги возбуждения. В терапевтических дозах хинидин удлиняет период *QRS* и интервал *Q—T* на ЭКГ. Эти изменения служат показателем эффективности препарата, а также развития его возможных токсических эффектов [Herfindanl E.T., Gourley D.R., 1996].

Хинидин, принятый внутрь, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В крови он на 80 % связывается с белками плазмы. Хинидин метаболизируется в печени, но 20 % выводится с мочой в неизменном виде. Экскреция с мочой повышается при сдвиге рН мочи в кислую сторону. При застойной сердечной недостаточности и нарушениях функции печени и почек период полувыведения хинидина увеличивается.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют концентрацию хинидина при пероральном приеме препарата — через 2 ч после принятия лекарства и непосредственно перед приемом очередной дозы.

Побочным эффектом хинидина является его способность вызывать преждевременные сокращения желудочков, атриовентрикулярный блок, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, нарастающую сердечную недостаточность, изменения ЭКГ (особенно расширение комплекса *QRS*, извращение *P*-волны, расширение интервала *Q—T*, понижение сегмента *ST*). Хинидин обладает гепатотоксическим действием (необходимо контролировать ГГТП, АСТ, АЛТ, ЩФ), способен вызывать гемолитическую анемию, тромбоцитопению и агранулоцитоз.

Новокаинамид в сыворотке

Концентрация новокаинамида в сыворотке при применении терапевтических доз (пиковая концентрация) составляет 4—12 мкг/мл. Токсическая концентрация — более 15 мкг/мл.

Период полувыведения новокаинамида 3—4 ч.

Новокаинамид по механизму действия схож с хинидином. При приеме внутрь 75 % новокаинамида всасывается в кровь. Основной метаболит новокаинамида — *N*-ацетилновокаинамид — также обладает антиаритмической активностью, однако его период полураспада значительно больше, поэтому он может накапливаться в организме и вызывать побочные эффекты. Новокаинамид и его метаболиты элиминируются главным образом почками, поэтому дозы препараты у больных с нарушением функций почек должны быть снижены.

Для достижения быстрого эффекта новокаинамид обычно вводят внутривенно: сначала — нагрузочную дозу до 12 мг/кг со скоростью 0,3 мг/кг в 1 мин, затем переходят на введение поддерживающих доз — 2—5 мг/мин.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови.

В процессе проведения мониторинга:

- при внутривенном введении препарата определяют:

— концентрацию новокаинамида в сыворотке через 15 мин после окончания внутривенного введения нагрузочной дозы;

- каждые 15 мин после начала введения поддерживающих доз новокаинамида до достижения терапевтической концентрации;
- в дальнейшем перед введением очередной дозы;
- **при пероральном приеме препарата** — через 2 ч после принятия лекарства и непосредственно перед приемом очередной дозы.

При применении новокаинамида контроль его концентрации в крови является необходимым главным образом из-за трудности «вслепую» (без лекарственного мониторинга) достигнуть необходимой терапевтической концентрации в крови [Herfindanl E.T., Goughley D.R., 1996].

Лидокаин в сыворотке

Концентрация лидокаина в сыворотке при применении терапевтических доз (пиковая концентрация) составляет 1,5—5 мкг/мл. Токсическая концентрация — более 6 мкг/мл. Остаточная концентрация — менее 1,0 мкг/мл.

Период полувыведения лидокаина — 2 ч.

Лидокаин является препаратом выбора при лечении желудочковых тахикардий и фибрилляций. Он подавляет автоматизм и укорачивает эффективный рефрактерный период и длительность потенциала действия волокон Гиса—Пуркинье. Механизм действия лидокаина состоит в том, что он увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов калия, облегчая тем самым их выход из клеток. При приеме препарата внутрь в кровоток попадает только 3 % принятого лидокаина. Поэтому лидокаин вводят внутривенно. У взрослых нагрузочная доза, составляющая 150—200 мг, введенная внутривенно в течение 15 мин, должна сменяться введением поддерживающих доз 2—4 мг/мин до тех пор, пока не будет достигнут уровень терапевтической концентрации (1,5—5 мкг/мл). Определение концентрации лидокаина в крови необходимо для контроля правильности скорости инфузии препарата в организм.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют:

- 1) концентрацию лидокаина в сыворотке через 15 мин после окончания внутривенного введения нагрузочной дозы;
- 2) каждые 15 мин после начала введения поддерживающих доз лидокаина до достижения терапевтической концентрации;
- 3) в дальнейшем — перед введением очередной дозы.

Необходимо помнить, что у больных с застойной сердечной недостаточностью и заболеваниями почек период полувыведения лидокаина может увеличиваться в 3 раза и более, поэтому дозирование лидокаина у таких больных требует особенно тщательного контроля.

Литий в сыворотке

Концентрация лития в сыворотке в норме составляет 0,14—1,4 ммоль/л.

Концентрация лития в сыворотке при применении терапевтических доз препарата — 0,8—1,3 ммоль/л. Токсическая концентрация — более 1,5 ммоль/л.

Ионы лития всасываются в желудочно-кишечном тракте. Он выделяется с мочой (95 %), около 1 % выводится с калом и до 5 % — с потом. Концентрация лития в слюне значительно выше его концентрации в сыворотке. Гематоэнцефалический барьер проницаем для лития, причем его концентрация в спинномозговой жидкости составляет около 40 % его уровня, содержащегося в сыворотке. В организме человека наиболее богаты литием головной мозг, почки, сердечная мышца и печень. Литий специфически накапливается в тироцитах и вызывает у человека увеличение щитовидной железы.

Определение лития в сыворотке крови имеет важное значение в контроле за лечением больных препаратами лития, а также для диагностики отравлений солями лития.

У человека признаки дефицита лития не зарегистрированы.

В настоящее время карбонат лития широко применяется в клинической практике при лечении маниакально-депрессивного психоза в дозах порядка 2,5 г упомянутой соли, что составляет около 72 ммоль этого микроэлемента в сутки и повышает концентрацию лития в

плазме до 0,5—1,5 ммоль/л. При этом следует, однако, иметь в виду, что в ряде случаев при концентрациях, равных 1,6 ммоль/л, уже могут наступать токсические явления. Важно, что терапевтические дозы лития на психически здоровых лиц психотропного действия не оказывают. Лечебный эффект лития связан с изменением обмена биогенных аминов в ЦНС. Под влиянием лития высвобождение норадреналина и серотонина уменьшается. Усиливаются захват норадреналина нейронами и его внутриклеточное дезаминирование. Кроме того, в больших дозах литий способен угнетать активность аденилатциклазы, снижать концентрацию глутамата и ГАМК в головном мозге. 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 антидиуретического гормона. В психиатрической практике наибольший эффект достигается при профилактике аффективных расстройств.

Правила взятия крови на исследование. Исследуют сыворотку, полученную из венозной крови. В процессе проведения мониторинга определяют концентрацию лития исходно и перед введением очередной дозы препарата.

Влияние терапии литием при депрессивных расстройствах менее выражено. Противопоказанием к терапии литием являются тяжелые нарушения сердечного ритма.

В профессиональной патологии известны случаи отравления аэрозолями лития, которые могут вызвать трахеит, бронхит, интерстициальную пневмонию и диффузный пневмосклероз. Попадание лития на кожу и слизистые оболочки способно вызвать ожоги. Симптомы хронической интоксикации литием выражаются в общей слабости, сонливости, головокружении, утрате аппетита, боли при глотании, треморе. Число сердечных сокращений уменьшено, мышечная возбудимость, болевая и осязательная чувствительность кожи повышены.

Глава 7

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА

В настоящее время клиническая иммунология стала связующим звеном между целым рядом медицинских дисциплин. В ее основные задачи входят диагностика, прогноз и разработка способов лечения заболеваний человека, сопровождающихся различными дефектами иммунной системы. Изменение иммунной системы при заболеваниях должно рассматриваться 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 дефектность того или иного звена иммунной системы (врожденные и приобретенные 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 тяжелых 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;
- осуществлять фенотипирование гемобластозов;
- диагностировать генетическую предрасположенность к соматическим заболеваниям.

Трудоемкость и высокая стоимость иммунологических исследований требуют формулировки определенных показаний к их назначению. Показаниями к назначению иммунологических исследований являются 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 синдром приобретенного иммунодефицита;
- ▲ злокачественные новообразования;
- ▲ проведение цитостатической, иммунодепрессивной и иммуномоделирующей терапии;
- ▲ подготовка к серьезным хирургическим вмешательствам и осложненное течение послеоперационного периода;
- ▲ обследование реципиентов до и после аллотрансплантации органов.

Перечисленные показания можно сгруппировать с учетом диагностической значимости иммунологических исследований [Медведев В.В., Волчак Ю.З., 1995].

1. Состояния, при которых иммунологические методы исследования имеют решающее диагностическое значение (первичные иммунодефициты, дисгаммаглобулинемии, миелома, болезнь тяжелых и легких цепей, СПИД, трансплантации и гемотрансфузии).

2. Болезни, при которых оценка иммунного статуса и проведение специальных иммунологических тестов позволяют провести дифференциальную диагностику внутри группы заболеваний (аутоиммунные заболевания, лейкозы, лимфомы и др.).
3. Заболевания, при которых иммунологические исследования помогают оценить степень их тяжести, прогнозировать осложнения и исходы (инфекционные заболевания с затяжным или хроническим течением, оценка степени риска при оперативных вмешательствах), осуществлять текущий контроль за лечением (антибиотикотерапия, применение цитостатиков, иммуномодуляторов и иммунодепрессантов, лучевая терапия и т.д.).

В настоящее время наиболее часто применяется двухэтапный принцип оценки иммунологического статуса. На первом этапе выявляются обобщенные характеристики или «грубые» дефекты в системе гуморального и клеточного иммунитета и в системе фагоцитоза с помощью наиболее простых, так называемых ориентировочных, методов. Этим требованиям отвечают следующие иммунологические тесты первого уровня.

Основные тесты (тесты первого уровня), используемые для оценки иммунного статуса.

1. Количество лейкоцитов.
2. Количество лимфоцитов.
3. Количество Т-хелперов (CD4).
4. Количество Т-супрессоров (CD8).
5. Индекс соотношения CD4/CD8.
6. Количество Т-лимфоцитов (CD3).
7. Количество Т-лимфоцитов (CD25).
8. Количество нулевых лимфоцитов.
9. Количество В-лимфоцитов (CD20).
10. Спонтанная бластная трансформация лимфоцитов.
11. Активированная бластная трансформация лимфоцитов.
12. Торможение миграции лейкоцитов.
13. Количество иммуноглобулина А.
14. Количество иммуноглобулина М.
15. Количество иммуноглобулина G.
16. Уровень С3-компонента комплемента.
17. Уровень С4-компонента комплемента.
18. Фагоцитарная активность нейтрофилов в крови (фагоцитарное число, фагоцитарный показатель, индекс завершенности фагоцитоза, фагоцитарная емкость крови, количество активных фагоцитов).
19. Окислительный метаболизм гранулоцитов крови (ОМГ-тест).
20. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке.

Более тщательный анализ иммунологического статуса целесообразно проводить на втором этапе, если имеются отклонения в ориентирующих тестах или при наличии специальных показаний. Для установления уровня и выраженности иммунологического дефекта, оценки механизмов функциональных нарушений определенных звеньев иммунитета рекомендуется выполнение следующих тестов, которые называются аналитическими, или тестами второго уровня.

Дополнительные тесты (тесты второго уровня), используемые для оценки иммунного статуса.

1. Бактерицидность нейтрофилов в спонтанном и активированном тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).
2. Интерлейкин 2 в сыворотке.
3. Количество В-лимфоцитов, несущих IgA в крови.
4. Количество В-лимфоцитов, несущих IgM в крови.
5. Количество В-лимфоцитов, несущих IgG в крови.
6. Гемолитическая активность комплемента в крови.

Дополнительные тесты для оценки противовирусного, противоопухолевого и трансплантационного иммунитета.

1. Количество Т-киллеров (CD45).
2. Количество натуральных киллеров (CD56).
3. Колониестимулирующий фактор.
4. Фактор некроза опухолей.

5. Специфические антитела (титр).
6. Специфические онкомаркеры.
7. Бета-2-микроглобулин в сыворотке.

Исследование иммунного статуса в настоящее время включает оценку следующих его компонентов:

- гуморального иммунитета;
- клеточного иммунитета;
- неспецифической резистентности организма.

Иммунные реакции принято подразделять на два типа: гуморальный и клеточный. Первый основан на выработке антител, второй — на действии активированных тимусзависимых лимфоцитов (Т-лимфоцитов). Для иммунного ответа гуморального типа характерна выработка антител, которые одновременно являются эффекторами В-звена иммунной системы. Для оценки этого звена проводят исследования, которые характеризуют функциональную активность В-звена иммунитета и включают определение концентраций иммуноглобулинов, определение уровня антител после профилактической иммунизации, выявление циркулирующих иммунных комплексов. 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

Имуноглобулины представляют собой характерный продукт секреции В-клеток на конечной стадии их дифференцировки, т.е. плазматических клеток. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке является результатом установившегося равновесия между их синтезом и распадом. Дефекты, связанные с нарушением метаболизма иммуноглобулинов, наблюдаются при многих заболеваниях. Уменьшение содержания иммуноглобулинов в сыворотке может происходить по трем причинам:

- 1) нарушение синтеза одного, нескольких или всех классов иммуноглобулинов;
- 2) увеличение деструкции иммуноглобулинов;
- 3) значительные потери иммуноглобулинов (например, при нефротическом синдроме).

Общим следствием указанных процессов является дефицит иммуноглобулинов, а тем самым и антител. Если имеет место 1-й тип (нарушение синтеза), нарушаются реакции иммунного ответа клеточного типа, опосредованные Т-лимфоцитами. Увеличение количества иммуноглобулинов может быть обусловлено усилением их синтеза или уменьшением интенсивности их распада. Повышенная выработка иммуноглобулинов является причиной гипергаммаглобулинемии.

IgA в сыворотке

Имуноглобулины А включают два вида специфических белков: сывороточный и секреторный. IgA в сыворотке содержится в форме мономера (на 90 % IgA₁), входит в фракцию бета-глобулинов и составляет до 15 % иммуноглобулинов сыворотки крови. Секреторный IgA содержится в секретах (молоко, слюна, слезная жидкость, секреты кишечного и респираторного тракта) и существует только в форме димера (IgA₁ и IgA₂). Антитела класса IgA синтезируются в основном лимфоцитами слизистых оболочек в ответ на местное воздействие антигена, осуществляют защиту слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов, потенциальных аллергенов и аутоантигенов. Связываясь с микроорганизмами, IgA-антитела тормозят их прилипание к поверхности клеток эпителия и препятствуют их проникновению во внутреннюю среду организма, предупреждая тем самым развитие хронических 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 IgA. Нормальные величины содержания IgA в сыворотке представлены в табл. 7.1. Снижение уровня свидетельствует о недостаточности гуморального и местного иммунитета, нарушении синтеза или усилении катаболизма IgA, а также адсорбции его на иммунных комплексах [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990]. Изменения концентрации IgA при различных заболеваниях представлены в табл. 7.2.

Т а б л и ц а 7.1. Содержание IgA в сыворотке в норме [Тиг Н., 1997]

Возраст	Величина, г/л
Дети: 1—3 мес	0,06—0,58
4—6 »	0,1—0,96
7—12 »	0,36—1,65
2—3 года	0,45—1,35
4—5 лет	0,52—2,2
6—7 »	0,65—2,4
10—11 лет	0,91—2,55
12—13 »	1,08—3,25
Взрослые	0,9—4,5

Т а б л и ц а 7.2. Изменения концентрации IgA при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции Хронические заболевания печени Цирроз печени Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Хронический лимфолейкоз Эндотелиомы, остеосаркомы Моноклональная гаммапатия Миеломная болезнь Болезнь Вальденстрема Кандидоз, муковисцидоз Болезни дыхательных путей	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3—5 мес), врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы: <ul style="list-style-type: none"> ● новообразования иммунной системы; ● состояние после удаления селезенки; ● кишечные и почечные синдромы потери белка; ● лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Острая вирусная, хроническая бактериальная инфекции

IgM в сыворотке

Иммуноглобулины М относятся к гамма-глобулиновой фракции и составляют в ней около 5 %. Они первыми вырабатываются в ответ на острую инфекцию. К ним относятся изогемагглюлинины, антибактериальные, гетерофильные антитела, ревматоидный фактор. Осуществляют антибактериальный иммунитет. Время полужизни — 5 сут. IgM является полимером и состоит в норме из 5 субъединиц, число антигенсвязывающих центров равно 10. Содержание IgM в сыворотке в норме представлено в табл. 7.3.

Т а б л и ц а 7.3. Содержание IgM в сыворотке в норме [Тиг Н., 1997]

Возраст	Величина, г/л
Дети: 1—3 мес	0,12—0,87
4—6 »	0,25—1,2
2—3 года	0,46—1,90
4—5 лет	0,40—2,00
6—7 »	0,55—2,1
10—11 лет	0,66—1,55
12—13 »	0,70—1,50
Взрослые: мужчины	0,50—3,20
женщины	0,60—3,70

Поскольку IgM-антитела появляются на первом этапе иммунного ответа и находятся в основном в сосудистом русле, они играют важную защитную роль при бактериемии на ранних стадиях инфекции. Многовалентность этих антител делает их особенно активными в реакциях агглютинации и лизиса. Снижение их уровня свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета, нарушении синтеза или усилении катаболизма IgM, а также адсорбции его на иммунных комплексах при воспалительных процессах. Изменения концентрации IgM при различных заболеваниях представлены в табл. 7.4.

Т а б л и ц а 7.4. Изменения концентрации IgM при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции Острые вирусные гепатиты Аутоиммунные заболевания Цирроз печени Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Эндотелиомы, остеосаркомы Миеломная болезнь Макроглобулинемия Вальденстрема Кандидоз, муковисцидоз Болезни дыхательных путей Моноклональная гаммапатия Острый и хронический лимфолейкоз	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3—5 мес) Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы: <ul style="list-style-type: none"> ● новообразования иммунной системы; ● состояние после удаления селезенки; ● кишечные и почечные синдромы потери белка Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией Хроническая вирусная инфекция Недостаточность гуморального иммунитета

IgG в сыворотке

Иммуноглобулины G — основной компонент гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови. Они составляют основную часть всех иммуноглобулинов (80 %) человека, являются важнейшими эффекторами гуморального иммунитета. Разнообразные антитела против бактерий, их токсинов, вирусов и других антигенов относятся к IgG. Они содержатся не только в сосудистом русле, но и легко проникают в экстравакулярное пространство, где осуществляют защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей, вируснейтрализующей, опсонизирующей и бактерицидной активности. Антитела этого класса являются основным защитным фактором у ребенка первых недель жизни (проникают через плацентарный барьер в сыворотку плода). При грудном вскармливании антитела из молока через слизистую оболочку кишечника новорожденного проникают в его кровь. Время полужизни составляет 21—24 дня. Активируют комплемент по классическому пути. Содержание иммуноглобулина G в сыворотке в норме представлено в табл. 7.5.

Снижение его уровня свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета. Изменения концентрации IgG при различных заболеваниях отражены в табл. 7.6.

Т а б л и ц а 7.5. Содержание IgG в сыворотке в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Величина, г/л
Дети: 1—3 мес	2,7—7,8
4—6 »	1,9—8,6
7—12 »	3,5—11,8
2—3 года	5,2—13,6
4—5 лет	5,4—14,2
6—7 »	5,7—14,1
10—11 лет	7,3—13,5
12—13 »	7,7—15,1
Взрослые	8,0—17,0

Т а б л и ц а 7.6. Изменения концентрации IgG при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции Острые и хронические заболевания печени Цирроз печени, вирусный гепатит Аутоиммунные заболевания Ревматоидный артрит Коллагенозы, ревматизм Системная красная волчанка Саркоидоз, муковисцидоз Болезнь Вальденстрема Миеломная болезнь Моноклональная гаммапатия Инфекционный мононуклеоз Хронический лимфолейкоз Реконвалесценция первичной бактериальной инфекции Острый период повторной инфекции, СПИД	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3—5 мес), врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия Гемоглобинопатии Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы: <ul style="list-style-type: none"> ● новообразования иммунной системы; ● удаление селезенки; ● кишечные и почечные синдромы потери белка Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией Хроническая вирусная инфекция

Комплексное определение содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG играет важную роль в проведении дифференциальной диагностики между различными заболеваниями печени, почек, инфекционными заболеваниями, системными ревматическими заболеваниями (табл. 7.7—7.10).

Т а б л и ц а 7.7. Изменения концентрации иммуноглобулинов при заболеваниях печени

Заболевания	IgG	IgA	IgM
Острый инфекционный гепатит	+	H/+	H/++
Хронический персистирующий гепатит	H/+	H	H/+
Хронический агрессивный гепатит	++	+	H/++
Постгепатитный криптогенный цирроз	++	+	+
Первичный билиарный цирроз	H/+	H	+ / ++
Алкогольный цирроз	H/+	++	H/+

Т а б л и ц а 7.8. Изменения концентрации иммуноглобулинов при заболеваниях почек

Заболевания	IgG	IgA	IgM
Острый пиелонефрит	H	H	+ / ++
Хронический пиелонефрит	+ / ++	H	+ / ++
Нефротический синдром	-	-	H / -

Т а б л и ц а 7.9. Изменения концентрации иммуноглобулинов при инфекционных заболеваниях

Заболевания	IgG	IgA	IgM
Острая инфекция	H	H	+ / ++
Хроническая инфекция	+ / ++	H / +	H / +

Т а б л и ц а 7.10. Изменения концентрации иммуноглобулинов при системных ревматических заболеваниях

Заболевания	IgG	IgA	IgM
Ревматоидный артрит	H/++	H/++	H/+
Системная красная волчанка	+	H	H/+
Склеродермия	H	H	H
Смешанные системные заболевания	H/+	H/+	H

Условные обозначения: H — нормальная концентрация; + — повышенная концентрация; «++» — сильно повышенная концентрация; «-» — пониженная концентрация.

Общий IgE в сыворотке

Время полужизни IgE — 3 дня в сыворотке и 14 дней на мембранах тучных клеток и базофилов. С иммуноглобулинами E (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. При повторном контакте с антигеном (аллергеном) взаимодействие реагиновых антител и антигена происходит на поверхности базофилов и тучных клеток, что приводит к дегрануляции, высвобождению вазоактивных факторов (гистамина, серотонина, гепарина и др.) и развитию клинических проявлений анафилаксии. Иммуноглобулин E ответствен за аллергию немедленного типа, которая является наиболее распространенным типом аллергических реакций. Помимо участия в аллергических реакциях I типа, IgE принимает также участие в защитном противогельминтном иммунитете, что обусловлено существованием перекрестного связывания между IgE и антигеном гельминтов. Нормальные величины содержания общего IgE в сыворотке приведены в табл. 7.11.

Т а б л и ц а 7.11. Содержание общего IgE в сыворотке в норме [Тотолян А.А., 1998]

Возраст	Содержание IgE, кЕ/л
1—3 мес	0—2
3—6 »	3—10
1 год	8—20
5 лет	10—50
15 »	15—60
Взрослые	20—100

Определение содержания общего IgE в сыворотке используют для диагностики атопических аллергических заболеваний (табл. 7.12).

Определение уровня IgE имеет важное прогностическое значение. Его уровень выше 95 % верхнего возрастного предела нормы выявляется у 75 % детей, родители которых имеют аллергические заболевания. Среди здоровых детей с уровнем IgE выше 1S для данного возраста частота развития аллергических заболеваний в течение последующих 18 мес в 10 раз выше, чем у детей с нормальным уровнем IgE [Bernard J.H., 1996].

Повышенный уровень IgE у детей с аллергией и гиперчувствительностью к большому количеству аллергенов выявляется чаще, чем у детей с гиперчувствительностью к малому количеству аллергенов и чем у детей, у которых органы-мишени не вовлечены в аллергический процесс. Частота обнаружения повышенного уровня IgE у больных детей с гиперчувствительностью к пищевым и пыльцевым аллергенам выше, чем у детей с гиперчувствительностью к домашней пыли и плесени.

У взрослых определение уровня IgE имеет меньшее диагностическое значение, чем у детей. Повышенный уровень IgE выявляется только у 50 % больных, страдающих атопической бронхиальной астмой. Наиболее высокие значения IgE в крови отмечаются при гиперчувствительности к большому числу аллергенов в комбинации с астмой, наследственным дерматитом

Т а б л и ц а 7.12. Основные болезни и состояния, сопровождающиеся изменениями содержания общего IgE в сыворотке крови

Болезни и состояния	Возможные причины
Повышение содержания IgE	
<p><i>Аллергические болезни, обусловленные IgE-антителами</i></p> <p>Атопические болезни:</p> <ul style="list-style-type: none"> — аллергический ринит — атопическая бронхиальная астма — атопический дерматит — аллергическая гастроэнтеропатия <p>Анафилактические болезни:</p> <ul style="list-style-type: none"> — системная анафилаксия — крапивница — ангионевротический отек <p>Аллергический бронхопульмональный аспергиллез</p> <p>Гельминтозы</p> <p>Гипер-IgE-синдром (синдром Джоба)</p> <p>Селективный IgA-дефицит</p> <p>Синдром Вискотта—Олдрича</p> <p>Тимусная аплазия (синдром Ди—Джорджи)</p> <p>IgE-миелома</p> <p>Реакция трансплантат против хозяина</p>	<p>Аллергены:</p> <ul style="list-style-type: none"> — пыльцевые — пылевые — пищевые — лекарственные — химические вещества — металлы — чужеродный белок — неизвестны <p>IgE-антитела:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дефект Т-супрессоров — дефект Т-супрессоров <p>Неизвестны</p> <p>Неизвестны</p> <p>Неоплазия В-клеток</p> <p>Дефект Т-супрессоров</p>

и ринитом. При гиперчувствительности к одному аллергену уровень IgE может быть в пределах нормы.

Аллергический бронхопульмональный аспергиллез сопровождается значительным повышением уровня IgE в крови. Его концентрация повышена почти у каждого больного с аллергическим аспергиллезом в период острой легочной инфильтрации. Нормальный уровень IgE у больных с активным заболеванием легких позволяет исключить диагноз аспергиллеза.

Определение IgE имеет важное значение для диагностики редкого заболевания — гипер-IgE-синдрома. Этот синдром характеризуется повышением IgE в крови до 2000—50 000 кЕ/л, эозинофилией, резко выраженной крапивницей и гиперемией на вдыхаемые аллергены, пыльцу, пищу, бактериальные и грибковые аллергены. Астма не является характерной для данного синдрома [Bernard J.H., 1996].

В табл. 7.13 приведены примерные диапазоны содержания общего IgE в сыворотке крови (у взрослых) при некоторых патологических состояниях.

Т а б л и ц а 7.13. Содержание общего IgE в сыворотке крови при некоторых патологических состояниях [Тотолян А.А., 1998]

Патологическое состояние	Содержание IgE, кЕ/л
Аллергический ринит	120—1000
Атопическая бронхиальная астма	120—1200
Атопический дерматит	80—14000
Аллергический бронхопульмональный аспергиллез:	
● ремиссия	80—1000
● обострение	1000—8000
IgE-миелома	15 000 и выше

При оценке результатов определения общего IgE следует иметь в виду, что примерно у 30 % больных с атопическими заболеваниями уровень этого иммуноглобулина может быть в пределах нормы.

Сниженное содержание IgE выявляют при атаксии — телеангиэктазии вследствие дефекта Т-клеток.

При постановке диагноза аллергии недостаточна констатация повышения общего IgE в крови. Для поиска причинного аллергена необходимо выявлять специфические антитела класса IgE против него. В настоящее время лаборатории в состоянии определять аллерген-специфический IgE в сыворотке более чем к 600 аллергенам, наиболее часто вызывающим аллергические реакции у человека.

Обнаружение аллергенспецифического IgE (к какому-либо аллергену или антигену) еще не доказывает, что именно этот аллерген ответствен за клиническую симптоматику. Окончательное заключение и интерпретация результатов исследований должны быть сделаны только после сопоставления с клинической картиной и данными развернутого аллергологического 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 специфического IgE в кровотоке (например, при аллергическом рините).

Антитела других классов, специфичные для данного аллергена, особенно класса IgG, могут быть причиной ложноотрицательных результатов. Исключительно высокие концентрации общего IgE (например, у отдельных больных с атопическим дерматитом) могут быть обусловлены неспецифическим связыванием с различными антигенами [Тотолян А.А., 1998].

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке

Содержание ЦИК в сыворотке в норме — 30—90 МЕ/мл.

ЦИК — комплексы, состоящие из антигена, антител и связанных с ними компонентов комплемента C3, C4, C1q. В норме иммунные комплексы, образовавшиеся в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются как фагоцитами, так и печенью. Однако при увеличении их размера (при избытке антигена и наличии в их структуре IgM, C1q-компонента комплемента) 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 уровня иммунных комплексов в сыворотке крови имеет важное значение в диагностике острых воспалительных процессов и аллергических реакций 3-го типа, при которых уровень ЦИК повышается, а также в оценке эффективности проводимого лечения.

Повышение уровня ЦИК в крови характерно для:

- острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций;
- аутоиммунных заболеваний, коллагенозов, ревматизма, гломерулонефрита, аллергических альвеолитов, васкулитов, феномена Артюса;
- иммунокомплексных заболеваний, сывороточной болезни;
- аллергических реакций 3-го 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. Иммуноглобулины состоят из двух тяжелых цепей — H-цепи (мол. масса 50 000) и двух легких цепей — L-цепи (мол. масса 25 000). Цепи соединены дисульфидными мостиками и состоят из структур, которые называются доменами (H-цепь — из 4, L-цепь — из 2 структур). При действии протеолитических ферментов Ig разделяются на фрагменты: Fc-фрагмент и Fab-фрагмент. Fab-фрагмент имеет активный антигенсвязывающий центр в виде полости различной конфигурации в зависимости от конфигурации антигена. Fc-фрагмент отвечает за деградацию Ig, рецепторы к нему имеются на всех клетках; к нему присоединяются и при этом активируются компоненты комплемента. Благодаря Fc-фрагменту IgG способен проникать через плаценту. Тяжелые цепи иммуноглобулинов человека имеют пять структурных вариантов, которые обозначаются буквами греческого алфавита: γ , α , μ , δ , ϵ . Им соответствуют 5 классов иммуноглобулинов: G, A, M, D, E. Легкие цепи представлены двумя структурно различными вариантами: κ (каппа) и λ (лямбда), которым соответствуют два типа

иммуноглобулинов каждого класса. Тяжелые и легкие цепи представляют собой компоненты иммуноглобулинов (являются фрагментами иммуноглобулинов). В каждой молекуле иммуноглобулина обе тяжелые и обе легкие цепи идентичны. У всех людей в норме имеются иммуноглобулины всех классов и обоих типов, но их относительное содержание неодинаково. Соотношение молекул κ и λ в пределах разных классов иммуноглобулинов также неодинаково. Так, среди молекул IgG тип κ составляет 60—70 %, а среди молекул IgD — 10—20 % [Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В., 1985]. Неодинаково соотношение κ/λ и в разных подклассах IgG. Выявление нарушения соотношений иммуноглобулинов или их фрагментов играет важнейшую роль в диагностике моноклональных иммуноглобулинопатий.

Моноклональная иммуноглобулинопатия (парапротеинемия) представляет собой синдром, выражающийся в накоплении в сыворотке крови и/или моче больных однородных по всем физико-химическим и биологическим параметрам иммуноглобулинов или их фрагментов.

Моноклональные иммуноглобулинопатии принято разделять на две группы.

I. Моноклональная иммуноглобулинопатия при В-клеточных опухолях — парапротеинемических гемобластозах. Мишенью опухолевой трансформации практически при всех парапротеинемических гемобластозах являются ранние предшественники В-клеточной линии. Разделение парапротеинемических гемобластозов на нозологические формы основано на морфологических данных и иммунохимической характеристике секретируемого опухолью иммуноглобулина.

Классификация парапротеинемических гемобластозов.

1. Множественная миелома (болезнь Рустицкого—Калера).
2. Болезни легких цепей (миелома Бенс-Джонса).
3. Макроглобулинемия Вальденстрема.
4. Лимфомы с парапротеинемией.
5. Болезни тяжелых цепей.

Перечисленные заболевания сопровождаются повышенным синтезом патологических иммуноглобулинов и их компонентов, патологическим клоном миеломных клеток.

II. Доброкачественная моноклональная иммуноглобулинопатия при различных заболеваниях, не относящихся к группе В-лимфопролиферативных (реактивная, транзиторная), а также идиопатическая и ассоциированная.

Иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови позволяет выявлять патологические иммуноглобулины А, М, G, цепи Н и L, парапротеины.

Множественная миелома (болезнь Рустицкого—Калера) — самый частый парапротеинемический гемобластоз; встречается не реже, чем хронические миело- и лимфолейкозы, лимфогранулематоз и острые лейкозы. Класс и тип секретируемых миеломой патологических иммуноглобулинов определяют иммунохимический вариант заболевания. Частота классов и типов патологических иммуноглобулинов (PIg) при миеломе в целом коррелирует с соотношением классов и типов нормальных иммуноглобулинов у здоровых людей (табл. 7.14).

Наряду с повышением содержания патологических Ig в сыворотке больных множественной миеломой определяются нормальные иммуноглобулины в сниженной концентрации. Содержание общего белка резко повышено — до 100 г/л. PIg можно обнаружить на электрофореграмме белков сыворотки крови по наличию дополнительной узкой насыщенной и резко ограниченной фракции (М-компонента). Активность процесса при G-миеломе оценивается по числу плазмоцитов в стерильном пунктате, уровням креатинина и кальция в сыворотке крови (повышение уровня креатинина и кальция свидетельствует о прогрессировании заболевания). Концентрация М-протеина (в моче он называется белком Бенс-Джонса) служит критерием оценки прогрессирования заболевания при А-миеломе. Концентрация парапротеинов в сыворотке и моче варьирует в течение болезни под воздействием терапии.

К редким иммунохимическим вариантам миеломной болезни относятся несекретируемая миелома, при которой парапротеины можно обнаружить только в цитоплазме миеломных клеток, а также диклоновые миеломы и редкая М-миелома.

Болезни легких цепей составляют около 20 % случаев миелом. При миеломе Бенс-Джонса образуются исключительно свободные легкие цепи при отсутствии сывороточного PIg.

Т а б л и ц а 7.14. Основные иммунохимические варианты множественной миеломы и их характеристика [Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В., 1985]

Название варианта	Ig сыворотки	Ig мочи (тип легких цепей)	Частота, %
G-миелома	Gκ Gλ Gκ или Gλ	κ λ —	55—65
A-миелома	Aκ Aλ Aκ или Aλ	κ λ —	20—25
D-миелома	Dκ Dλ Dκ или Dλ	κ λ —	2—5
E-миелома	Eκ Eλ Eκ или Eλ	κ λ —	
Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса)	Нет " "	κ λ	12—20
Несекретирующая миелома	"	—	1—4
Диклональные миеломы	Разные соотношения двух Ig и более		
M-миелома	Mκ Mλ Mκ или Mλ	κ λ	0,5

Макроглобулинемия Вальденстрема — опухолевая пролиферация лимфоидных клеток, способных синтезировать P₁IgM (макроглобулин). На электрофореграмме белков сыворотки крови выявляется M-градиент в зоне β- или γ-глобулинов, реже парапротеин не мигрирует в электрическом поле, оставаясь на месте. Иммунохимически он представляет P₁IgM с одним типом легких цепей. У 30 % больных обнаруживается белок Бенс-Джонса. Уровень нормальных иммуноглобулинов в крови снижается.

При *лимфомах* наиболее часто встречаются IgM-секретирующие лимфомы, второе место занимают парапротеинемические лимфомы, секретирующие IgG, лимфомы с IgA-парапротеинемией крайне редки [Андреева Н.Е., Чернохвостова Е.В., 1985]. Снижение уровней нормальных Ig при лимфомах регистрируется у большинства больных, но степень его обычно небольшая.

Болезни тяжелых цепей (БТЦ) — опухолевые В-лимфопротеративные заболевания, сопровождающиеся продукцией моноклональных фрагментов тяжелых цепей Ig. Болезни тяжелых цепей встречаются очень редко. Существует 4 разновидности БТЦ: α, γ, μ, δ. БТЦ-γ встречается чаще у мужчин моложе 40 лет, характеризуется увеличением печени, селезенки, лимфатических узлов, отеком мягкого неба и языка, эритемой, лихорадкой. Деструкция костей, как правило, не встречается. Патологический глобулин в сыворотке невысокий, СОЭ нормальная. В костном мозге — лимфоидные клетки и плазматические клетки разной степени зрелости. Заболевание протекает быстро и заканчивается смертью в течение нескольких месяцев. БТЦ-μ встречается редко, в основном у пожилых людей, проявляется, как правило, гепатоспленомегалией. Субстрат опухоли — лимфоидные элементы разной степени зрелости. БТЦ-δ описана только в одном случае. Протекает как миеломная болезнь. БТЦ-α — наиболее частая форма, развивающаяся главным образом у детей и лиц до 30 лет, 85 % случаев зарегистрировано в странах Средиземноморья. За счет опухолевой инфильтрации лимфоидными и плазматическими клетками слизистой оболочки тонкой кишки и мезентериальных лимфатических узлов возникает атрофия ворсинок, что приводит к нарушению всасывания и хронической диарее — до 10 раз в сутки, стеаторее, гипокальциемии, болям в животе, лихорадке, истощению. Продолжительность жизни — до 4 лет. Иммуноэлектрофорез сыворотки крови является единственным методом диагностики.

Реактивные парапротеинемии возникают при наличии генетической предрасположенности в ответ на бактериальные и вирусные инфекции (гепатит, цитомегаловирусная инфекция) или паразитарные инвазии (лейшманиоз, токсоплазмоз, шистосомоз). Эта форма моно-

клональной иммуноглобулинопатии зарегистрирована при трансплантации органов, лечении цитостатиками, при наследственных или приобретенных иммунодефицитах. Преходящие парапротеинемии характеризуются низкими уровнями P_{lg} в сыворотке крови, отсутствием или следовыми количествами белка Бенс-Джонса в моче. Повышение их уровня в крови носит преходящий характер, они исчезают в течение нескольких дней, реже месяцев.

Ассоциированная парапротеинемия сопровождается рядом заболеваний, в патогенезе которых играют роль иммунные механизмы: аутоиммунные заболевания, опухоли, хронические инфекции.

Идиопатические парапротеинемии возникают у лиц пожилого возраста и могут представлять собой предмиеломные состояния. Такие пациенты требуют проведения тщательного обследования для выявления начальной стадии заболевания и длительного динамического наблюдения.

Признаками доброкачественной парапротеинемии являются: отсутствие белка Бенс-Джонса, изменений уровней Ig, количество плазматических клеток в пунктате 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 иммуноглобулинов, объединенных в иммунные комплексы с факторами свертывания крови или иными антигенами, 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 необходима для уточнения природы иммуноглобулинопатий. Одна из причин протеинурии — появление патологических белков в моче у больных миеломной болезнью. Повышенное содержание общего белка мочи отмечается почти у 90 % таких больных. Иммуноэлектрофорез белков мочи позволяет выявить патологические иммуноглобулины А, М, G, H-цепи, парапротеины, белок Бенс-Джонса. 12—20 % всех случаев миеломной болезни можно отнести к миеломе Бенс-Джонса, характеризующейся продуцированием исключительно моноклональных легких цепей. Моноклональные легкие цепи также обнаруживаются в 50—60 % случаев IgG- и IgA-парапротеинемий и практически у всех больных D-миеломой. При макроглобулинемии Вальденстрема белок Бенс-Джонса обнаруживается в 60—70 % случаев, но общее количество белка в моче не превышает 200 мг в сутки. 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, являющейся наиболее частой причиной летальности при миеломной болезни. При обнаружении белка Бенс-Джонса, необходимо его типирование, поскольку патогенное действие белка Бенс-Джонса типа λ значительно выше, чем белка типа κ.

Выделение белка Бенс-Джонса с мочой, как правило, говорит о наличии опухолевого процесса, так как белок Бенс-Джонса реактивным не бывает. Поэтому раннее выявление белка Бенс-Джонса в моче даже в следовых количествах — необходимое условие ранней диагностики миеломы.

Следует помнить, что почти в 50 % случаев хронического лейкоза отмечается выделение белка Бенс-Джонса с мочой.

Криоглобулины в сыворотке

Криоглобулины в сыворотке в норме отсутствуют.

Криоглобулины — холодовые антитела, преципитирующие при низкой температуре. Криопатии включают группу состояний, для которых характерна повышенная чувствительность или измененная реакция организма на воздействие холода. В одних случаях криопатия может быть выраженным клиническим признаком, а в других — второстепенным симптомом. Установлена связь криопатий с иммунными процессами. Они могут быть выявлены при ряде заболеваний:

- первичные (идиопатические) криопатии;
- вторичные — в сочетании с другими заболеваниями (плазмоцитомы, болезнь Вальден-стрема, лимфолейкоз, саркоидоз, серповидно-клеточная анемия);
- при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, Шегрена, Рейно, гломерулонефрите;
- инфекционных заболеваниях (мононуклеоз, сифилис, токсоплазмоз, лепра);
- хронических заболеваний печени;
- кожных заболеваниях.

Различают моноклональные формы криопатий, которые представлены однородными по структуре криоглобулинами, и смешанные, при которых выявляют Ig разных классов. Моноклональные формы характерны для лимфопролиферативных заболеваний, смешанные — главным образом для состояний, не связанных с опухолевым процессом (заболевания соединительной ткани, хронический гломерулонефрит, хронические инфекции, болезни печени). При смешанных формах клинические проявления наблюдаются чаще, чем при моноклональных.

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Исследование клеточного иммунитета необходимо для выявления первичного или вторичного иммунодефицита, а также для контроля за проведением иммуностимулирующей терапии. Клеточный иммунитет представлен различными популяциями Т- и В-лимфоцитов, соотношение которых играет важную роль для оценки состояния этого звена иммунитета.

Среди В-лимфоцитов имеются три группы клеток:

- ▲ В-эффекторы, или плазматические клетки, вырабатывающие антитела (иммуноглобулины);
- ▲ В-хелперы, или В-помощники, помогающие Т-лимфоцитам выполнять их функции;
- ▲ В-супрессоры, замедляющие клеточные реакции, тормозящие синтез ДНК, выработку антител, функции Т-лимфоцитов, ответ лимфоцитов на воздействие митогенов.

На своей поверхности В-клетки несут молекулы иммуноглобулинов, которые функционируют как рецепторы для антигенов. Наряду с этим они имеют рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и к компонентам комплемента. В-система имеет непосредственное отношение к выработке иммуноглобулинов, ответственных за иммунные реакции организма. Сами по себе В-клетки неспособны распознать чужеродные антигены без Т-клеток.

Т-лимфоциты несут на своей поверхности маркеры — антигены, которые объединены в кластеры дифференцировки (CD). Они выступают в роли первичных стимуляторов В-лимфоцитов и моноцитов крови, тканей. Это достигается либо посредством выделения ими гуморальных факторов (интерлейкинов и лимфокинов), либо путем прямого контакта с В-клетками. Для оценки Т-звена клеточного иммунитета исследуют количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-киллеров, Т-супрессоров, а также оценивают функциональную активность Т-лимфоцитов и систему цитокинов.

Общее количество В-лимфоцитов (CD20) в крови

Общее количество CD20-лимфоцитов в крови для взрослых в норме — 8—19 %, абсолютные значения — $0,19-0,38 \cdot 10^9$ /л.

CD20 — клетки гуморального иммунитета, ответственные за синтез антител. Образуются в костном мозге. Дифференцируются в сумке Фабрициуса (у птиц) или ее аналоге у млекопитающих (селезенка, лимфатические узлы, костный мозг). Ведут «оседлый образ жизни», в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 15—20 %. Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов: В-лимфоциты с IgM-рецепторами — 3—10 %; В-лимфоциты с IgG-рецепторами — 2—6 %, В-лимфоциты с IgA-рецепторами — 1—3 %. Нарушение соотношения характерно для недостаточности гуморального иммунитета.

Во второй половине нормально развивающегося воспалительного процесса в большинстве случаев в крови повышается относительное количество В-лимфоцитов. Наиболее часто это наблюдается при вирусных инфекциях. Как правило, данный показатель повышается па-

раллельно увеличению регионарных лимфатических узлов. Процентное содержание В-лимфоцитов нарастает обычно при затяжных воспалительных процессах. Для клинициста наиболее важное значение имеет анализ уровня В-лимфоцитов после окончания клинических проявлений воспалительного процесса. Во всех случаях на полное окончание процесса указывает нормализация относительного количества В-клеток. Нередко после клинического завершения воспалительного процесса у пациента остаются увеличенными регионарные лимфатические узлы. В связи с этим встает вопрос о том, чем это вызвано: продолжающимся воспалением в узлах (лимфаденитом), остаточной активностью лимфопролиферативных реакций на дефонированный антиген или же перерождением соединительной ткани лимфатических узлов. Повышение числа В-лимфоцитов при снижении уровня Т-лимфоцитов свидетельствует о наличии в лимфатических узлах воспалительного процесса. Если в иммунограмме на фоне нормализации всех ее показателей остается повышенным лишь процент В-клеток, это говорит об остаточной пролиферативной реакции лимфоидной ткани в лимфатических узлах. Нормализация всех показателей иммунограммы, включая содержание В-лимфоцитов, свидетельствует о наличии склеротических изменений в лимфатических узлах. Заболевания и состояния, при которых изменяется количество CD20 лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7.15.

Ряд острых и хронических лейкозов характеризуются именно патологическим увеличением содержания в крови В-лимфоцитов. Повышенный в течение длительного времени уровень В-лимфоцитов характерен для больных тиреотоксикозом.

Т а б л и ц а 7.15. Заболевания и состояния, при которых изменяется количество лимфоцитов CD20 в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Острые бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции	Физиологическая гипогаммаглобулинемия у детей (в возрасте — 3—5 мес)
СПИД (начальный период)	Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
Хронические заболевания печени, цирроз печени, вирусный гепатит	Новообразования иммунной системы
Аутоиммунные заболевания	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
Ревматоидный артрит	Состояние после удаления селезенки
Системная красная волчанка	Недостаточность гуморального иммунитета
Ревматизм, коллагенозы	
Саркоидоз, муковисцидоз	
Болезнь Вальденстрема	
Инфекционный мононуклеоз	
Хронический лимфолейкоз	
Моноклональная гаммапатия	
Острый период повторной инфекции, иммунный ответ на тимуснезависимые антигены	

Активированные В-лимфоциты (CD23) в крови

Количество лимфоцитов CD23 в крови для взрослых в норме — 6—12 %.

Показатель характеризует активность иммунного ответа на митогены. Увеличение активированных В-лимфоцитов в крови может свидетельствовать о развитии аутоиммунного или атопического воспалительного процесса.

В-лимфоциты, несущие IgA, в крови

Количество В-лимфоцитов, несущих IgA, в крови у взрослых в норме — 1—3 %, абсолютное количество — $0,02—0,06 \cdot 10^9/\text{л}$.

В-лимфоциты неоднородны в своей популяции и выполняют различные функции. Основная из них — секреция иммуноглобулинов. Зрелые В-лимфоциты экспрессируют иммуноглобулины на клеточной мембране. Такие мембранные иммуноглобулины функциониру-

ют как антигенспецифические рецепторы и являются важнейшими маркерами В-лимфоцитов.

В-лимфоциты, несущие IgA-клетки гуморального иммунитета, ответственны за синтез антител. Они образуются в костном мозге, а дифференцируются в сумке Фабрициуса (у птиц) или ее аналоге у млекопитающих (селезенка, лимфоузлы, костный мозг). Ведут «оседлый образ жизни», скапливаясь в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 1–3 %. Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов. Нарушение соотношения характерно для недостаточности гуморального иммунитета. Определение уровня 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. 7.16.

Т а б л и ц а 7.16. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgA

Повышение показателя	Снижение показателя
<p>Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции</p> <p>Хронические заболевания печени, цирроз</p> <p>Ревматоидный артрит</p> <p>Системная красная волчанка</p> <p>Хронический лимфолейкоз</p> <p>Эндотелиомы, остеосаркомы</p> <p>Миеломная болезнь</p> <p>Макроглобулинемия Вальденстрема</p> <p>Кандидоз, муковисцидоз</p> <p>Болезни дыхательных путей (астма, туберкулез)</p> <p>Моноклональная гаммапатия</p>	<p>Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3–5 мес)</p> <p>Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия</p> <p>Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● новообразования иммунной системы; ● состояние после удаления селезенки; ● лечение цитостатиками и иммунодепрессантами <p>Острая вирусная инфекция</p> <p>Хроническая бактериальная инфекция</p>

В-лимфоциты, несущие IgM, в крови

Количество В-лимфоцитов, несущих IgM, в крови у взрослых в норме — 3–10 %, абсолютное количество — 0,07–0,17·10⁹/л.

В-лимфоциты, несущие IgM — клетки гуморального иммунитета, ответственны за синтез антител. Они образуются в костном мозге, а дифференцируются в сумке Фабрициуса (у птиц) или ее аналоге у млекопитающих (селезенка, лимфатические узлы, костный мозг). Ведут «оседлый образ жизни», скапливаясь в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 3–10 %. Важное значение в оценке гуморального иммунитета имеет соотношение популяций в общем пуле В-лимфоцитов. Нарушение соотношения характерно для недостаточности гуморального иммунитета.

Повышение В-лимфоцитов с IgM-рецепторами характерно для острой фазы воспалительного процесса. Если повышения В-лимфоцитов с IgM-рецепторами в острый период заболевания не выявляется, это свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета, связанного с нарушением синтеза IgM. Уровень В-лимфоцитов с IgM-рецепторами повышается раньше, чем в крови выявляется повышенный уровень IgM, поэтому данный показатель может быть использован для ранней диагностики инфекционных заболеваний. Для миеломы, синтезирующей IgM, характерно преобладание в крови В-лимфоцитов с IgM-рецепторами среди всех популяций В-лимфоцитов. При лимфолейкозах определение уровня В-лимфоцитов с IgM-рецепторами в крови позволяет уточнить локализацию места 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. 7.17.

Т а б л и ц а 7.17. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgM

Повышение показателя	Снижение показателя
Острые бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции Вирусные гепатиты, цирроз Аутоиммунные заболевания Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Хронический лимфолейкоз Эндотелиомы, остеосаркомы Миеломная болезнь Болезнь Вальденстрема Кандидоз, муковисцидоз Болезни дыхательных путей (астма, туберкулез) Моноклональная гаммапатия Острый и хронический лимфолейкоз	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3—5 мес) Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы: <ul style="list-style-type: none"> ● новообразования иммунной системы; ● состояние после удаления селезенки; ● лечение цитостатиками и иммунодепрессантами; ● облучение ионизирующей радиацией Хроническая вирусная инфекция

В-лимфоциты, несущие IgG, в крови

Количество В-лимфоцитов, несущих IgG, в крови у взрослых в норме — 2—6 %, абсолютное количество — 0,04—0,11·10⁹/л.

В-лимфоциты, несущие IgG — клетки гуморального иммунитета, ответственны за синтез антител. Образуются в костном мозге. Дифференцируются в сумке Фабрициуса (у птиц) или ее аналоге у млекопитающих (селезенка, лимфатические узлы, костный мозг). Ведут «оседлый образ жизни», скапливаясь в основном в периферических лимфоидных органах. В периферической крови содержится лишь 2—6 %. 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 уровень В-лимфоцитов, несущих IgM и IgG. При обычном течении воспалительного процесса в острую его фазу характерно повышение числа В-лимфоцитов, несущих IgM; разрешение воспалительного процесса сопровождается снижением количества этих лимфоцитов и повышением числа В-лимфоцитов, несущих IgG. Нарушение этих закономерностей свидетельствует о недостаточности гуморального иммунитета и указывает на звено, за счет которого идет нарушение.

Повышение числа В-лимфоцитов, несущих IgG, характерно для миеломы, синтезирующей IgG. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgG, представлены в табл. 7.18.

Т а б л и ц а 7.18. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества В-лимфоцитов, несущих IgG

Повышение показателя	Снижение показателя
Хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, СПИД Хронические заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз) Аутоиммунные заболевания Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Ревматизм, коллагенозы Саркоидоз, муковисцидоз Болезнь Вальденстрема	Физиологическая гипогаммаглобулинемия (у детей в возрасте 3—5 мес) Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы: <ul style="list-style-type: none"> ● новообразования иммунной системы; ● лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией

Повышение показателя	Снижение показателя
Инфекционный мононуклеоз Хронический лимфолейкоз Миеломная болезнь Моноклональная гаммапатия Реконвалесценция первичной бактериальной инфекции Острый период повторной инфекции	Гемоглобинопатии Состояние после удаления селезенки Хроническая вирусная инфекция

Общее количество Т-лимфоцитов (CD3) в крови

Общее количество Т-лимфоцитов в крови у взрослых в норме — 58—76 %, абсолютное количество — $1,1-1,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

Зрелые Т-лимфоциты «отвечают» за реакции клеточного иммунитета и осуществляют иммунологический надзор за антигенным гомеостазом в организме. Они образуются в костном мозге, а получают дифференцировку 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 антигены. Снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови свидетельствует о недостаточности клеточного иммунитета, повышение — о гиперактивности иммунитета и наличии иммунопролиферативных заболеваний.

Развитие любого воспалительного процесса сопровождается практически на всем его протяжении снижением содержания Т-лимфоцитов. Это наблюдается при воспалениях самой разнообразной этиологии: различных инфекциях, неспецифических воспалительных процессах, при разрушении поврежденных тканей и клеток после операции, травмы, ожогов, инфаркта, разрушении клеток злокачественных опухолей, трофических разрушениях и т.д. Снижение количества Т-лимфоцитов определяется интенсивностью воспалительного процесса, однако такая закономерность наблюдается не всегда. Т-лимфоциты наиболее быстро из всех иммунокомпетентных клеток реагируют на начало воспалительного процесса. Эта реакция проявляется еще до развития клинической картины заболевания. Повышение количества Т-лимфоцитов в течение воспалительного процесса является благоприятным признаком, а высокий уровень Т-лимфоцитов при резко выраженных клинических проявлениях такого процесса, напротив, — неблагоприятный признак, указывающий на вялое течение воспалительного процесса с тенденцией к хронизации. Полное завершение воспалительного процесса сопровождается нормализацией количества Т-лимфоцитов. Повышение относительного количества Т-лимфоцитов не имеет для клиники большого 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. 7.19.

Т а б л и ц а 7.19. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества Т-лимфоцитов (CD3) в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунитета Острый и хронический лимфолейкозы Синдром Сезари	Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния) Приобретенные вторичные иммунодефицитные состояния: <ul style="list-style-type: none"> ● бактериальные, вирусные, протозойные инфекции с затяжным и хроническим течением; ● туберкулез, лепра, СПИД; ● злокачественные опухоли; ● тяжелые ожоги, травмы, стресс;

Повышение показателя	Снижение показателя
	<ul style="list-style-type: none"> ● старение, недостаточность питания, прием кортикостероидов; ● лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией Т-клеточная лимфома Волосатоклеточный лейкоз

Т-лимфоциты-хелперы (CD4) в крови

Количество Т-лимфоцитов-хелперов в крови у взрослых в норме — 36—55 %, абсолютное количество — 0,4—1,1·10⁹/л.

Т-лимфоциты — помощники (индукторы) иммунного ответа, клетки, регулирующие силу иммунного ответа организма на чужеродный антиген, контролирующие постоянство внутренней среды организма (антигенный гомеостаз) и обуславливающие повышенную выработку антител. 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 антител должно вырабатываться столько, сколько их необходимо для выведения того или иного антигена. Недостаточная активность Т-супрессоров ведет 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 антиген не развивается). При сильном иммунном ответе возможно развитие аутоиммунных и аллергических процессов. Высокая функциональная активность Т-супрессоров при таком ответе не позволяет развиться адекватному иммунному ответу, в связи с чем в клинической картине иммунодефицитов преобладают инфекции и предрасположенность к злокачественному росту. Индекс CD4/CD8 1,5—2,5 соответствует нормергическому состоянию, более 2,5 — гиперактивности, менее 1,0 — иммунодефициту. При тяжелом течении воспалительного процесса соотношение CD4/CD8 может быть меньше 1. Принципиальное значение это соотношение имеет при оценке иммунной системы у больных СПИДом. При данном заболевании вирус иммунодефицита человека избирательно поражает и разрушает CD4-лимфоциты, в результате чего соотношение CD4/CD8 понижается до значений, значительно меньше 1.

Повышение соотношения CD4/CD8 (до 3) нередко отмечается в острой фазе различных воспалительных заболеваний за счет повышения уровня Т-хелперов и снижения Т-супрессоров. В середине воспалительного заболевания отмечается медленное снижение Т-хелперов и повышение Т-супрессоров. При стихании воспалительного процесса эти показатели и их соотношение нормализуются. Повышение соотношения CD4/CD8 характерно практически для всех аутоиммунных заболеваний: гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопении, тиреоидита Хашимото, пернициозной анемии, синдрома Гудпасчера, системной красной волчанки, ревматоидного артрита. Увеличение соотношения CD4/CD8 за счет снижения уровня CD8 при перечисленных заболеваниях выявляется обычно в разгаре обострения при большой активности процесса. Снижение соотношения CD4/CD8 вследствие роста уровня CD8 характерно для ряда опухолей, в частности саркомы Капоши. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD4 в крови, представлены в табл. 7.20.

Т а б л и ц а 7.20. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD4 в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Аутоиммунные заболевания Системная красная волчанка	Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния)

Повышение показателя	Снижение показателя
Синдромы Шегрена, Фелти Ревматоидный артрит Системный склероз, коллагенозы Дерматомиозит, полимиозит Цирроз печени, гепатиты Тромбоцитопения, приобретенная гемолитическая анемия Смешанные заболевания соединительной ткани Болезнь Вальденстрема Тиреоидит Хашимото Активация антитрансплантационного иммунитета (криз отторжения донорских органов), усиление антителозависимой цитотоксичности	Приобретенные вторичные иммунодефицитные состояния: <ul style="list-style-type: none"> ● бактериальные, вирусные, протозойные инфекции с затяжным и хроническим течением; ● туберкулез, лепра, СПИД; ● злокачественные опухоли; ● тяжелые ожоги, травмы, стресс; ● старение, недостаточность питания; ● прием кортикостероидов; ● лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией

Т-лимфоциты-супрессоры (CD8) в крови

Количество Т-лимфоцитов-супрессоров в крови у взрослых в норме — 17–37 %, абсолютное число — $0,3-0,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

CD8 — клетки-индукторы, тормозящие иммунный ответ организма. Т-супрессоры тормозят выработку антител (различных классов) вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, и развитие гиперчувствительности замедленного типа. При нормальном иммунном ответе на попадание в организм чужеродного антигена максимальная активация Т-супрессоров отмечается спустя 3–4 нед. Т-супрессоры оказывают супрессирующий эффект при воспалительных процессах, вирусной инфекции и онкологических заболеваниях. Увеличение количества CD8 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 ведет 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 системной красной волчанки. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD8 в крови, представлены в табл. 7.21.

Т а б л и ц а 7.21. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD8-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Приобретенные вторичные иммунодефицитные состояния: <ul style="list-style-type: none"> ● бактериальные, вирусные, протозойные инфекции с затяжным и хроническим течением; ● туберкулез, лепра, СПИД; ● злокачественные новообразования Тяжелые ожоги, травмы, стресс Старение Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Облучение ионизирующей радиацией (острый период) Усиление супрессорной активности клеточного иммунитета	Аутоиммунные заболевания Системная красная волчанка Синдромы Шегрена, Фелти Ревматоидный артрит Системный склероз, коллагенозы Дерматомиозит, полимиозит Цирроз печени, гепатиты Болезнь Вальденстрема Приобретенная гемолитическая анемия, тромбоцитопения Смешанные заболевания соединительной ткани Активация антитрансплантационного иммунитета Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния)

Натуральные киллеры (CD16) в крови

Количество CD16-лимфоцитов в крови у взрослых в норме — 6—26 %.

CD16 — клетки-эффекторы, ответственные за противоопухолевый, противовирусный и трансплантационный иммунитет. Снижение количества натуральных киллеров приводит к развитию онкологических заболеваний и утяжелению течения вирусных инфекций, повышение — к кризу отторжения органов у реципиентов. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD16-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7.22.

Т а б л и ц а 7.22. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD16-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Активация антитрансплантационного иммунитета, криз отторжения донорских органов у реципиентов	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния, СПИД Тяжелые вирусные инфекции Тяжелые ожоги, травмы, стресс Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией Прием кортикостероидов

T-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25) в крови

Количество CD25-лимфоцитов в крови у взрослых в норме — 13—24 %.

CD25 — активированные T-лимфоциты, стимулирующие антителообразование и цитотоксичность. Этот показатель отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке и характеризует функциональное состояние активированных T-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. 7.23.

Т а б л и ц а 7.23. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD25-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях Активация антитрансплантационного иммунитета, криз отторжения донорских органов у реципиентов Иммунный ответ на тимусзависимые антигены в остром периоде первичной инфекции	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния, СПИД Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния) Тяжелые вирусные инфекции Тяжелые ожоги, травмы, стресс Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами Облучение ионизирующей радиацией Прием кортикостероидов

NK-киллеры (CD56) в крови

Количество CD56-лимфоцитов в крови у взрослых в норме — 9—19 %.

CD56 — клетки-эффекторы клеточного иммунитета, ответственные за противовирусный, противоопухолевый и трансплантационный иммунитет. Разрушают клетки-мишени (трансплантат, пораженная вирусом клетка, онкогенная клетка). Снижение количества T-лимфоцитов-киллеров приводит к развитию онкологических заболеваний и утяжелению течения вирусных инфекций. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD56-лимфоцитов в крови, представлены в табл. 7.24.

Т а б л и ц а 7.24. Заболевания и состояния, приводящие к изменению количества CD56-лимфоцитов в крови

Повышение показателя	Снижение показателя
<p>Активация антитрансплантационного иммунитета:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● криз отторжения донорских органов у реципиентов; ● усиление антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности 	<p>Онкологические заболевания</p> <p>Вторичные иммунодефицитные состояния, СПИД</p> <p>Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния)</p> <p>Тяжелые вирусные инфекции</p> <p>Тяжелые ожоги, травмы, стресс</p> <p>Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, кортикостероидами, облучение ионизирующей радиацией</p>

Реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в крови

Величины РТМЛ в крови в норме: процент миграции с фитогемагглютинином (ФГА) — 20—80 %, с конканавалином А (КонаА) — 40—75 %, со специфическим антигеном — 80—120 %.

Тест РТМЛ позволяет оценить способность Т-лимфоцитов к выработке лимфокинов в ответ на антигенную стимуляцию, в частности фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов крови. Этот тест оценки функциональной активности Т-лимфоцитов может быть использован для диагностики иммунологической недостаточности (реакция с митогенами), гиперчувствительности (аллергии) замедленного типа (реакция со специфическим антигеном или аллергеном). РТМЛ 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 РТМЛ должно рассматриваться 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 РТМЛ, представлены в табл. 7.25.

Т а б л и ц а 7.25. Заболевания и состояния, приводящие к изменению РТМЛ

Повышение показателя	Снижение показателя
<p>Функциональная недостаточность Т-лимфоцитов, иммунодефицит (в том числе СПИД), врожденные дефекты Т-звена иммунитета</p> <p>Хронизация воспалительного процесса</p> <p>Новообразования</p> <p>Тяжелые ожоги, травмы, стресс</p> <p>Кишечные и почечные синдромы потери белка, старение</p> <p>Недостаточность питания</p> <p>Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией</p>	<p>Снижение процента миграции со специфическим антигеном или аллергеном свидетельствует о сенсибилизации лимфоцитов к этим антигенам (аллергии)</p> <p>Снижение процента миграции с митогенами (ФГА, КонаА) свидетельствует о гиперактивности иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях</p>

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 говорит о нару-

шении функциональной активности Т-лимфоцитов. Применяют для комплексной оценки иммунного статуса больного. Заболевания и состояния, при которых изменяется спонтанная бластная трансформация лимфоцитов, представлены в табл. 7.26.

Т а б л и ц а 7.26. Заболевания и состояния, при которых изменяется спонтанная бластная трансформация лимфоцитов

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях Активация антитрансплантационного иммунитета Криз отторжения донорских органов Острый период первичной инфекции Иммунный ответ на тимусзависимые антигены	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния), СПИД Тяжелые вирусные инфекции Тяжелые ожоги, травмы Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией Прием кортикостероидов

Стимулированная реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с митогенами (ФГА, КонА)

Величины стимулированной РБТЛ у взрослых с ФГА в норме — 44—72 %, с КонА — 40—75 %.

О функциональной активности Т- и В-лимфоцитов судят по реакции бластной трансформации лимфоцитов с использованием митогенов — фитогемагглютина (ФГА), конканавалина (КонА), лакомоса, липополисахаридов и др.

Стимулированная бластная трансформация лимфоцитов с митогенами (ФГА, КонА) характеризует функциональную способность Т-лимфоцитов к трансформации и размножению под воздействием антигенов, аллергенов и митогенов. Под воздействием митогенов Т-клетки превращаются в бласты и делятся, т.е. в ответ на митогены увеличивается количество 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 антигены дает представление о выраженности специфической сенсибилизации организма. Состояния и заболевания, приводящие к ее изменению, аналогичны изменениям бластной трансформации лимфоцитов без стимуляции. Применяют для комплексной оценки иммунного статуса больного.

Агломерация лейкоцитов крови

Величины агломерации лейкоцитов крови в норме — не выше 30 % от контроля; реакция отрицательная — менее 30 %, слабopоложительная — 30—40 %, положительная — 40—50 %, резко положительная — более 50 %.

Определение агломерации лейкоцитов крови — метод выявления сенсибилизации организма к аллергенам и лекарственным препаратам. Он основан на эффекте усиления склеивания лейкоцитов при добавлении к крови специфического аллергена, что является одной из первых фаз специфической аллергической реакции клеток крови. При отсутствии сенсибилизации склеивания клеток не происходит. При проведении данного теста необходимо учитывать требования к аллергенам, используемым в реакции. Они должны быть водорастворимыми, не оказывать цитотоксического и раздражающего действия, монокомпонентными, химически чистыми. Для исключения ложноположительных результатов исследование назначают в период ремиссии спустя 7 дней после клинических проявлений.

Тест используют для диагностики аллергии при следующих патологических состояниях:

- анафилактический шок;
- сывороточная болезнь;
- лекарственная аллергия;
- крапивница, отек Квинке, псевдоаллергия.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Неспецифические факторы резистентности организма принимают непосредственное участие вначале, в период развития и в конечной фазе иммунного ответа. В иммунный ответ организма сначала включаются неспецифические, а затем специфические механизмы реактивности при инфекции, вакцинации и воспалительном процессе. Реактивность данной системы не дифференцирована по отношению к конкретному антигену и направлена против любых инфекционных и неинфекционных агентов. В системе неспецифической резистентности организма можно выделить процессы, которые ее регулируют:

- фагоцитоз;
- лизоцим;
- система комплемента;
- цитокины.

Определение состояния неспецифической резистентности организма имеет важное значение в комплексной оценке иммунного статуса. От состояния неспецифических 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, поврежденных тел клеток и т.д.). Процесс фагоцитоза можно подразделить на две фазы. В первой фазе частицы связываются на поверхности мембраны. Во второй фазе происходит собственно поглощение частицы и ее 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 поврежденные и погибшие клетки, участвуют в процессе удаления старых эритроцитов и очистки раневой поверхности. Мононуклеарные фагоциты участвуют как в разрушении, так и в инициации и стимуляции фибропластических процессов. Они способствуют синтезу биологически активных веществ и формированию иммунного ответа (путем модификации антигенов и представления их лимфоцитам). Таким образом, клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы играют важную роль в инициации иммунного ответа посредством захвата антигена, представления его Т-лимфоцитам и секреции интерлейкина-1 (основного активатора Т-лимфоцитов).

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. В связи с тем что фагоциты участвуют в элиминации иммунных комплексов и активность фагоцитоза тесно связана с активностью компонентов комплемента, а именно С3, концентрацией IgG-антител, наличием других опсонизирующих факторов, исследование активности фагоцитоза играет важную роль в диагностике, оценке активности и эффективности терапии при ревматических заболеваниях, коллагенозах. Наиболее информативными для оценки активности фагоцитоза считают фагоцитарное число, количество активных фагоцитов и индекс завершенности фагоцитоза. О бактерицидной активности нейтрофилов судят по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) или лизосомально-катионному тесту (ЛКТ).

Фагоцитарная активность нейтрофилов

Параметры, характеризующие состояние фагоцитоза.

Фагоцитарное число: норма — 5—10 микробных частиц. Фагоцитарное число — среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови. Характеризует поглотительную способность нейтрофилов.

Фагоцитарная емкость крови (ФЕК): норма — $12,5—25 \cdot 10^9$ на 1 л крови. ФЕК — количество микроорганизмов, которое могут поглотить нейтрофилы 1 л крови.

Фагоцитарный показатель: норма — 65—95 %. Фагоцитарный показатель — процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе.

Количество активных фагоцитов (КАФ): норма — $1,6—5,0 \cdot 10^9$ в 1 л крови. КАФ — абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови.

Индекс завершенности фагоцитоза: норма $> 1,0$. Индекс завершенности фагоцитоза — переваривающая способность фагоцитов.

Фагоцитарная активность нейтрофилов обычно повышается в начале развития воспалительного процесса. Ее снижение ведет 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. 7.27.

Т а б л и ц а 7.27. 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	Врожденные дефекты фагоцитарной системы, синдром Чедиака—Хигаси, болезнь Дауна, СКВ, коллагенозы, болезни иммунных комплексов, недостаток иммуноглобулинов, комплемента
Аллергия	Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией
Аутоаллергические заболевания	Вторичные и первичные иммунодефициты
Усиление антителозависимой цитотоксичности и реакции на донорский трансплантат	Новообразования
	Тяжелые ожоги, травмы, стресс
	Кишечные и почечные синдромы потери белка
	Недостаточность питания
	Недостаточность фагоцитоза
	Хронизация воспалительного процесса

Спонтанный тест с НСТ в крови

Величина спонтанного теста с НСТ в крови в норме: у взрослых число НСТ-положительных нейтрофилов — до 10 %.

Спонтанный тест с НСТ (нитросиний тетразолий) позволяет оценить степень антигенной реактивности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови. Он характеризует степень активации внутриклеточных антибактериальных систем. Принцип метода основан на восстановлении поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФ-Н-оксидазной реакции, инициирующей процесс стимуляции фагоцита. Показатели НСТ-теста повышаются в начальном периоде 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 противинфекционной защиты и является прогностически неблагоприятным признаком.

Снижение спонтанного теста с НСТ характерно для хронизации воспалительного процесса, врожденных дефектов фагоцитарной системы, вторичных и первичных иммунодефицитов, СПИДа, злокачественных новообразований, тяжелых ожогов, травм, стрессов, недостаточности питания, лечения цитостатиками и иммунодепрессантами, облучения ионизирующей радиацией.

Повышение спонтанного теста с НСТ отмечается при антигенном раздражении вследствие бактериального воспаления (продромальный период, период острого проявления инфекции при нормальной активности фагоцитоза), хроническом гранулематозе, лейкоцитозе, усилении антителозависимой цитотоксичности фагоцитов, аутоаллергических заболеваниях, аллергии.

Активированный тест с НСТ в крови

Величина активированного теста с НСТ в крови в норме: у взрослых число НСТ-положительных нейтрофилов — 40—80 %.

Активированный тест с нитросиним тетразолием позволяет оценить функциональный резерв кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Тест используют для выявления резервных возможностей внутриклеточных систем фагоцитов. При сохраненной внутриклеточной антибактериальной активности в фагоцитах резко возрастает число формазанположительных нейтрофилов после их стимуляции латексом. Снижение показателей активированного НСТ-теста нейтрофилов ниже 40 % и моноцитов ниже 87 % свидетельствует о недостаточности фагоцитоза.

Лизосомально-катионный тест (ЛКТ) в крови

Величина ЛКТ в крови в норме: средний цитохимический коэффициент (СЦК) для ЛКТ — 1,3—1,8 усл. ед.

Тест позволяет оценить активность кислороднезависимого механизма бактерицидности фагоцитов по уровню катионных белков в лизосомах, которые способны обезвреживать фагоцитированные бактерии. Катионные белки — это модификаторы дыхательных и ферментативных процессов в фагоците, медиаторы воспаления. Они содержатся в лизосомах нейтрофилов и эозинофилов и являются маркерами клеток гранулоцитарного ряда. Высокий уровень катионных белков в фагоцитах является благоприятным прогностическим признаком при воспалительных процессах и свидетельствует о высокой бактерицидности фагоцитирующих клеток. Тест может быть использован для диагностики миелоидных форм лейкозов, определения судьбы фагоцитированных бактерий в очагах воспаления и оценки процесса заживления ран. Заболевания и состояния, при которых изменяется ЛКТ, представлены в табл. 7.28.

Т а б л и ц а 7.28. Заболевания и состояния, при которых изменяется ЛКТ

Повышение показателя	Снижение показателя
Хронический гранулематоз Эозинофилия Атопическая аллергия (астма, ринит) Паразитарные инфекции Аллергические заболевания Усиление антителозависимой цитотоксичности фагоцитов и иммунологической реакции на донорский трансплантат	Хронические воспалительные заболевания, дефекты фагоцитарной системы, синдром Чедиака—Хигаси Хронические бактериальные инфекции Злокачественные новообразования с метастазами СПИД Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией

Окислительный метаболизм гранулоцитов крови (ОМГ-тест)

Величина ОМГ-теста у взрослых в норме — 141—214 нмоль/мл.

ОМГ-тест позволяет оценить супероксиданиообразующую функцию гранулоцитов крови, «взрыв дыхания» в ответ на антигенную стимуляцию. ОМГ-тест — это показатель активности, завершенности фагоцитоза и антителозависимой цитотоксичности фагоцитов. При нарушении «взрыва» окислительного метаболизма фагоциты не способны к образованию интермедиатов кислорода, в результате чего организм больного становится особенно чувствительным к тем микроорганизмам, которые содержат антирадикальные ферменты (стафилококк, кишечная палочка, церрация, кандиды, аспергиллиус, хромобактерии). Кислородзависимый механизм бактерицидности играет ведущую роль в защите от инфекций. Завершенность фагоцитоза в конечном счете зависит от продукции этими клетками супероксиданионрадикала. Именно нарушения в процессе образования этого соединения являются причиной утраты резистентности при гранулематозной болезни. Антителозависимая цитотоксичность фагоцитов также обусловлена метаболизмом кислорода. Вместе с тем образующиеся радикалы кислорода могут оказывать повреждающее действие и на собственные ткани, что ведет к развитию воспаления (аутоиммунные процессы). Заболевания и состояния, при которых изменяется ОМГ-тест, представлены в табл. 7.29.

Т а б л и ц а 7.29. Заболевания и состояния, при которых изменяется ОМГ-тест

Повышение показателя	Снижение показателя
Аутоиммунные заболевания Туберкулез Усиление антителозависимой цитотоксичности фагоцитов и иммунологической реакции на донорский трансплантат	Хронизация воспалительного процесса за счет недостаточности фагоцитоза или врожденных дефектов фагоцитарной системы Тяжелые ожоги, травмы, СПИД Недостаточность питания Новообразования Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией

Лизоцим в крови

Содержание лизоцима в крови в норме — 7,0—14,0 мкг/л (0,007—0,014 г/л).

Лизоцим — фактор неспецифической резистентности, антибактериальный фермент мурамидаза. Это наиболее древний в филогенезе фактор противомикробной защиты. Он расщепляет мураминовую кислоту в составе оболочки грамположительных микроорганизмов, вызывая их бактериолиз. Лизоцим синтезируется гранулоцитами, моноцитами и макрофагами, которые секретируют его в сыворотку крови. Поэтому уровень лизоцима в сыворотке крови характеризует пролиферативную активность этих клеток, что может быть использовано для дифференциальной диагностики моноцитарных и лимфоцитарных лейкозов. Повышенная концентрация лизоцима в крови (более чем в 3 раза) является характерной для острого миело-моноцитарного (М4) и моноцитарного (М5) лейкозов. Острый лимфолейкоз не сопровождается повышением уровня лизоцима в крови или его повышение незначительно.

При лизисе грамотрицательных бактерий лизоцим действует совместно с системой комплемента. Он присутствует во всех жидкостях организма и является важным фактором бактерицидности. Определение его уровня дает возможность оценить активность фагоцитарной системы. Изменения содержания лизоцима в сыворотке при различных заболеваниях представлены в табл. 7.30.

Т а б л и ц а 7.30. Изменения содержания лизоцима в сыворотке при различных заболеваниях

Повышение содержания	Снижение содержания
Острые и хронические миело- и моноцитарные лейкозы Нейтрофильный лейкоцитоз Туберкулез, саркоидоз Острая бактериальная инфекция	Хронические бактериальные инфекции Хроническая гнойная инфекция, сепсис, перитонит Гипоплазия костного мозга

Система комплемента

Система комплемента состоит из девяти последовательно активирующихся компонентов и трех 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 живой клетки, требуется активация от С3 до С9 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 счет чего к некоторым клеткам, включая и В-лимфоциты, прикрепляются комплексы антиген—антитело. Определенные компоненты комплемента участвуют в освобождении гистамина из тучных клеток (С3а). Они же являются хемотаксическими агентами для полиморфно-нуклеарных лейкоцитов. Существует прямая функциональная связь между системой комплемента и фагоцитарной системой, поскольку прямое или опосредованное (через антитела) связывание компонентов комплемента с бактериями является необходимым условием фагоцитоза. Вместе с антителами комплемент связывается с антигеном,

образуя комплекс, участвующий в разрушении, уничтожении чужеродных клеток, а также в активировании фактически всех видов иммунокомпетентных клеток.

Дефекты в системе комплемента сопровождаются снижением антиинфекционной резистентности организма.

Титр комплементной активности в сыворотке

Титр комплементной активности в сыворотке у взрослых в норме составляет 70—140 Ед/мл.

Титр комплемента в сыворотке позволяет оценивать активность терминальных компонентов комплемента при его активации по классическому или 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, а также комплементзависимой цитотоксичности, что способствует накоплению иммунных комплексов и ведет к хронизации воспалительного процесса. Увеличение активности комплемента характерно для аллергических и аутоаллергических процессов. При тяжелых анафилактических реакциях титр комплемента снижается, а при анафилактическом шоке может вообще не определяться в сыворотке крови. Изменения титра комплемента в сыворотке при различных заболеваниях представлены в табл. 7.31.

Т а б л и ц а 7.31. Изменения титра комплемента в сыворотке при различных заболеваниях

Повышение титра	Снижение титра
<p>Аутоиммунные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ревматоидный артрит; ● красная волчанка; ● узелковый периартериит; ● бактериальный эндокардит; ● неспецифический инфекционный полиартрит <p>Острые бактериальные инфекции</p>	<p>Состояние после тяжелых операций, гнойные воспалительные процессы, сепсис, перитонит, гепатит, цирроз печени, иммунокомплексные заболевания</p> <p>Хронические, вялотекущие бактериальные инфекции</p> <p>Злокачественные новообразования с метастазами</p> <p>Множественная миелома</p> <p>Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами</p>

С3-компонент комплемента в сыворотке

Содержание С3 в сыворотке в норме — 0,55—1,2 г/л.

С3 — ключевой компонент комплемента, необходимый для реализации цитолиза и анафилаксии. Он синтезируется в печени и входит в состав образующихся иммунных комплексов. С3 активируется по классическому пути комплексами антигена с IgG, IgM, по альтернативному пути — комплексами антигена с IgA, IgE, Fab-фрагментами Ig, полисахаридными антигенами бактерий.

Снижение уровня С3-компонента в 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 и иммунокомплексных заболеваниях. Увеличение уровня С3 в сыворотке характерно для острого периода инфекции (белок «острой фазы»). В период реконвалесценции уровень С3 нормализуется. Изменения концентрации С3-компонента комплемента при различных заболеваниях представлены в табл. 7.32.

Т а б л и ц а 7.32. Изменения концентрации С3 при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
<p>Острые бактериальные, грибковые, паразитарные и вирусные инфекции</p> <p>Холестаз</p> <p>Желчнокаменная болезнь</p>	<p>Врожденные дефекты комплемента, недостаточность системы комплемента</p> <p>Аутоиммунные заболевания</p> <p>Системная красная волчанка</p> <p>Гломерулонефрит</p>

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
	Рецидивирующие инфекции Болезнь Рейно Лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз Герпетиформный дерматит Иммунокомплексные заболевания Гепатит, цирроз печени Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией

С4-компонент комплемента в сыворотке

Содержание С4 в сыворотке в норме — 0,2—0,5 г/л.

С4 — компонент классического пути активации комплемента. Он синтезируется в печени. Определение его уровня важно для диагностики иммунокомплексных заболеваний, при которых он адсорбируется на иммунных комплексах, а количество свободного С4 в крови снижается. Изменения концентрации С4-компонента комплемента при различных заболеваниях представлены в табл. 7.33.

Т а б л и ц а 7.33. Изменения концентрации С4 при различных заболеваниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Злокачественные новообразования, саркомы, лимфомы	Болезни иммунных комплексов Системная красная волчанка Гломерулонефрит Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами

Цитокины

Цитокины — протеины с небольшой молекулярной массой, продуцируемые эукариотическими клетками. К цитокинам относятся интерлейкины, лимфокины, хемокины, факторы — стимуляторы клеток, интерфероны, факторы супрессии, факторы некроза опухолей и др. По своей активности цитокины превосходят такие биологически активные вещества, как гистамин, серотонин, гепарин. Цитокины действуют главным образом в зоне их образования в отличие от гормонов, которые транспортируются в любую точку организма. Они не менее активны, чем гормоны, но воздействуют, как правило, на клетки, расположенные рядом (паракринный эффект), или непосредственно на клетку, в которой они образовались (аутокринный эффект). Лишь некоторые из них (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей) оказывают и общий, отдаленный от места образования цитокина эффект.

Большинство цитокинов и их рецепторы участвуют в иммунорегуляции и гемопоэзе (табл. 7.34). Неотрегулированная экспрессия различных цитокинов выявляется при воспалительных заболеваниях, аутоиммунных процессах, гемопоэтических новообразованиях, включая множественную миелому, и злокачественных новообразованиях. Печень — основной орган, обеспечивающий клиренс циркулирующих цитокинов; ишемия, токсическое повреждение печени мешают элиминации цитокинов, приводя к повышению их уровня в крови.

Современные представления о патогенезе сепсиса и других критических состояний (острая печеночная недостаточность, острый панкреатит, острая кишечная непроходимость и др.) основываются на цитокиновой теории [Шляпников С.А. и др., 1997; Nask С.Е. et al., 1992; Lowry S.F. et al., 1993]. Цитокинам отводится ведущая роль в развертывании медиаторного механизма сепсиса. При сепсисе имеет место неотрегулированная экспрессия различных цитокинов, поэтому с целью коррекции нарушений функций макрофагов иммуномодуляторами необходимо подходить к оценке нарушений соотношения цитокинов комплексно и анализировать их уровни в динамике. Считается, что ведущую роль в развитии генерализованного воспалительного каскада при сепсисе играют такие цитокины, как TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8.

Т а б л и ц а 7.34. Цитокинзависимые функции моноцитов/макрофагов

Функция моноцитов/макрофагов	Цитокины-эффекторы
Гемопоэтическая	Г-КСФ, ГМ-КСФ, IL-1, IL-3, IL-6, IL-12, TNF- α
Иммуностимулирующая	IL-1 α,β , IL-3, IL-6, IL-12, IL-15, TNF- α
Провоспалительная	IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α
Иммunosupрессивная	IL-10
Противовоспалительная	IL-6, IL-10

Фактор некроза опухолей (TNF-альфа) в сыворотке

Содержание TNF-альфа в сыворотке в норме — 0—87 пкг/мл.

Фактор некроза опухолей, или кахектин, представляет собой негликозилированный белок. Название этого белка произошло от его противоопухолевой активности, связанной с геморрагическим некрозом. Фактор некроза опухолей синтезируется активированными макрофагами. Он обладает цитотоксическим действием, иммуномодулирующим и провоспалительным эффектом. Участвует в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете. TNF-альфа обладает цитостатическим и цитолитическим эффектом в отношении некоторых опухолей. Уничтожение опухолевых клеток осуществляется TNF-альфа интрацеллюлярно. TNF-альфа стимулирует макрофаги. Повышая защитные возможности организма, он способен вызывать кахексию путем ингибирования липопротеинлипазы. Может действовать независимо и в соединении со множеством других факторов, чтобы повлиять на фенотип и метаболизм клеток любой ткани. Последствия выхода эндогенного TNF-альфа могут быть полезными для больного или, наоборот, угрожающими его жизни. Это зависит от количества, длительности и распределения высвобожденного цитокина.

Основными действиями TNF-альфа являются следующие:

- стимуляция эндотелия и макрофагов на выделение «патологического» NO (оксид азота), что приводит к стойкому нарушению гемодинамики;
- увеличение адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке и их миграция в ткани при воспалении и повреждении;
- метаболические и структурные повреждения самой эндотелиальной клетки;
- увеличение проницаемости самих мембран;
- стимуляция образования эйкосаноидов (простагландины, простациклин, тромбоксан, лейкотриены, эпоксиды).

При нормальном ответе на любой инфекционный процесс основной задачей TNF-альфа является защита организма от чужеродного антигена — бактерий. В таких случаях под влиянием TNF-альфа стимулируется NO, который активно соединяется с железосодержащими ферментами бактерий, иммобилизуя или убивая их.

В высокой концентрации TNF-альфа способен повреждать клетки эндотелия и увеличивать микроваскулярную проницаемость, он вызывает активирование системы гемостаза и комплемента, за которым следует аккумуляция нейтрофилов и внутрисосудистое микротромбообразование (ДВС-синдром). TNF-альфа увеличивает синтез IL-6 и IL-8, являющихся мощными аттрактантами для нейтрофилов [Semiatkowsky A. et al., 1995]. Повышение уровня TNF-альфа у больных сепсисом носит фазный характер. Снижение содержания в крови TNF-альфа при упорной инфекции отражает несостоятельность системы защиты организма [Pinsky M.R. et al., 1993]. У большинства больных сепсисом в начальных стадиях выявляется устойчивое повышение в крови TNF-альфа, IL-1бета, IL-6 [Тимохов В.С и др., 1997; Taveiraq D.A. et al., 1993]. L.C. Casey и соавт. (1993) при исследовании цитокинового профиля у 97 пациентов с септическим синдромом выявили повышение уровня TNF-альфа у 54 %, IL-1 — у 37 %, IL-6 — у 80 %; у 89 % больных выявлен высокий уровень эндотоксина в плазме. Изменения концентрации фактора некроза опухолей при различных заболеваниях представлены в табл. 7.35.

Т а б л и ц а 7.35. Изменения концентрации TNF-альфа при различных заболеваниях

Повышение концентрации	Снижение концентрации
Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях Активация антитрансплантационного иммунитета, криз отторжения донорских органов у реципиентов Иммунный ответ на тимусзависимые антигены при остром периоде первичной инфекции	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния, СПИД Тяжелые вирусные инфекции Тяжелые ожоги, травмы Лечение цитостатиками, иммунодепрессантами, кортикостероидами

Интерлейкин-2 (IL-2) в сыворотке

Содержание IL-2 в сыворотке в норме — 0,5—2,5 Е/мл.

Интерлейкин-2 — растворимый гликопротеид. Играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Вырабатывается активированными CD4⁺Т-лимфоцитами, трансформированными Т- и В-клетками, лейкоцитарными активированными киллер-клетками и натуральными киллер-клетками. IL-2 вызывает антигенную пролиферацию всех субпопуляций Т-клеток. Клетки в покое его не продуцируют. Интерлейкин-2 действует, связываясь с рецептором к интерлейкину-2, который бывает почти исключительно на Т-клетках. IL-2 является фактором роста Т-клеток, которые принимают активное участие в противоопухолевом, противовирусном и антибактериальном ответах. Он позволяет усилить защиту организма от инфекционных заболеваний путем запуска только тех клеток, которые активны в отношении микроорганизмов и вирусов. IL-2 участвует в развитии септического шока, усиливает проницаемость кишечной стенки, способствуя тем самым вовлечению кишечной микрофлоры в септический процесс [Reynolds J.V. et al., 1995]. По мере прогрессирования сепсиса уровень IL-2 в крови снижается, что требует проведения его коррекции. Заболевания и состояния, при которых изменяется содержание IL-2 в сыворотке, представлены в табл. 7.36.

Т а б л и ц а 7.36. Заболевания и состояния, при которых изменяется содержание IL-2 в сыворотке

Повышение показателя	Снижение показателя
Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях Активация антитрансплантационного иммунитета, криз отторжения донорских органов у реципиентов Иммунный ответ на тимусзависимые антигены при остром периоде первичной инфекции	Онкологические заболевания Вторичные иммунодефицитные состояния СПИД Врожденные дефекты иммунной системы (первичные иммунодефицитные состояния) Тяжелые вирусные инфекции Тяжелые ожоги, травмы Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами, облучение ионизирующей радиацией

Интерлейкин-6 (IL-6) в сыворотке

Содержание IL-6 в сыворотке в норме — 0—33 Е/мл.

Интерлейкин-6 имеет ряд других названий — фактор дифференциации В-клеток, цитолитический дифференцирующий фактор Т-клеток, тромбопоэтин и др. IL-6 продуцируется многими типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, он постоянно присутствует или возникает в ответ на стимулирование IL-1 и фактором некроза опухолей. Основным источником IL-6 являются стимулированные моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. После стимуляции его могут вырабатывать также макрофаги, Т-клетки, В-клетки и гранулоциты. IL-6 обнаруживается у человека в сыворотке, цереброспинальной жидкости и материнском молоке. Он играет важную роль в защитных механизмах, включая иммунный ответ, острофазовые реакции и гемопоэз [Кетлинский С.А., Калинина Н.М., 1996].

Уровень IL-6 повышается при воспалительных процессах; его определение и мониторинг является более чувствительным тестом, чем С-реактивный белок, особенно на ранних стадиях воспалительного процесса. Повышение уровня IL-6 в крови и моче наблюдается у больных с гломерулонефритами. Имеется корреляция между уровнем IL-6 в моче и стадией гломерулонефрита. У больных после трансплантации почки острый пикообразный подъем уровня IL-6 в крови и моче указывает на отторжение почки. Повышенное содержание IL-6 в крови определяется у больных ХПН и при гемодиализе.

Высокие уровни IL-6 в крови отмечаются при болезни Крона, но не при язвенном колите, что имеет важное значение для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

При менингитах повышенные значения IL-6 выявляются в цереброспинальной жидкости. Повышенный уровень IL-6 в крови коррелирует с тяжестью множественной миеломы и лейкемии. Подобные изменения концентрации IL-6 в крови отмечаются при аутоиммунных заболеваниях, саркоме Капоши.

Интерлейкин-8 (IL-8) в сыворотке

Содержание IL-8 в сыворотке в норме — 146—172 Е/мл.

IL-8 может продуцироваться многими клетками (моноциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, синовиоциты, хондроциты, кератиноциты) в ответ на цитокиновые инициаторы. IL-8 был также выделен из различных опухолевых клеток. Т-лимфоциты реагируют на малые дозы IL-8. IL-8 стимулирует нейтрофилы к направленной миграции. Он также индуцирует дегрануляцию нейтрофилов [Потапнев М.П., 1996].

При ревматоидном артрите повышается концентрация IL-6 и IL-8 в крови, наиболее высокие цифры отмечаются в период обострения. Цитокины влияют на пролиферацию синовиальных клеток у больных полиартритом. Повышенный уровень IL-8 в крови является маркером гепатоцеллюлярной карциномы. У больных алкогольным гепатитом уровень IL-8 в крови также повышается. IL-8 играет иммунорегуляторную роль в патогенезе воспалительного процесса при заболеваниях кишечника, поэтому этот цитокин может быть использован в качестве маркера воспалительных заболеваний кишечника. Локальная продукция IL-8 в пораженных клубочках участвует в патогенезе гломерулонефрита. Измерение IL-8 в моче может быть полезным для мониторинга гломерулонефрита. Обострение заболевания сопровождается повышением выделения IL-8 с мочой; во время ремиссии, наоборот, его концентрация снижается. При псориазе уровень IL-8 в крови снижен.

Колонистимулирующий фактор (КСФ) в сыворотке

Содержание КСФ в сыворотке в норме — 0—4 пкг/мл.

Колонистимулирующий фактор — пептид, вырабатываемый активированными Т-лимфоцитами, фибробластами и фагоцитами. Усиливает пролиферацию гранулоцитов и макрофагов. Применяется для комплексной оценки иммунного статуса больного. Повышение концентрации колонистимулирующего фактора отмечается при гиперактивности иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях, при активации антитрансплантационного иммунитета, кризе отторжения донорских органов у реципиентов, при иммунном ответе на тимусзависимые антигены в остром периоде первичной инфекции.

Фибронектин в плазме

Содержание фибронектина в плазме в норме — 200—400 мкг/мл.

Известны две формы фибронектина — тканевая и циркулирующая. Тканевый фибронектин обеспечивает непроницаемость волокон и соединений клеток, а циркулирующий вызывает адгезию материалов, подлежащих уничтожению, к макрофагам, эндотелию и другим клеткам.

Практический опыт многих исследователей в последние годы говорит о том, что фибронектин и фибронектинопатия являются надежными критериями сепсиса. Являясь поливалентным лигандом, фибронектин способен связываться со многими биологически активными макромолекулами различной химической природы — с нативным и денатурированным коллагеном; фибриногеном и фибрином, гепарином, XII фактором свертывания, внутрикле-

точным актином, нативной и денатурированной ДНК, а также большинством грамположительных и некоторыми грамотрицательными бактериями. Фибронектин участвует в регуляции клеточной пролиферации, необходим для «узнавания» коллоидов макрофагами, и его содержание в крови может служить показателем функциональной активности РЭС. У больных с септическим процессом выявляется резкое снижение уровня фибронектина в плазме крови. Возможно, что снижение фибронектина связано с тем, что в процессе развития болезни микробные токсины, продукты нарушенного обмена веществ не только способствуют повышенному потреблению фибронектина, но и подавляют его синтез. Нехватка фибронектина, согласно классификации С. Solberg (1972), может быть отнесена к иммунодефицитным состояниям, связанным с дефицитом сывороточных опсопинов. Установлено, что чем тяжелее протекает сепсис, тем значительно падает уровень плазменного фибронектина.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА

Основным принципом оценки результатов комплексного исследования иммунного статуса у больного является количественное и функциональное определение всех его звеньев — гуморального, клеточного и неспецифической резистентности — и их сравнение с нормальными величинами. Используя методы клинической иммунологии, необходимо выявить у больного уровень нарушений, а затем осуществлять контроль за восстановлением иммунного статуса организма в процессе лечения. Наиболее часто встречающимся нарушением состояния иммунной системы у человека являются 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 нарушение иммунных механизмов (продукция иммуноглобулинов и/или Т-лимфоцитов) часто связано с генетическим блоком. В зависимости от уровня нарушений и локализации дефекта различают следующие иммунодефициты: гуморальные, клеточные, иммунодефициты, обусловленные дефектами неспецифической системы резистентности (в частности, системы фагоцитоза), и комбинированные.

Недостаточность гуморального иммунитета может проявляться в форме общей гипогаммаглобулинемии как дефекта синтеза иммуноглобулинов, недостаточности антител вследствие общей потери белка (при нефротическом синдроме, экссудативных процессах), вследствие усиления процессов распада иммуноглобулинов. Редко может встречаться селективный дефицит различных иммуноглобулинов. Например, при селективных дефицитах IgG отмечают рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.

При нарушении Т-звена иммунной системы больные подвергаются особой опасности поражения вирусными и грибковыми инфекциями. Часто первыми признаками иммунодефицита являются кандидоз, осложнения после вакцинации БЦЖ, тяжелые формы инфекций, обусловленных герпесом и возбудителем ветряной оспы. При клеточных формах иммунодефицита часто выявляется снижение количества и функциональной активности лимфоцитов периферической крови: в одних случаях снижается митогенная активация фитогем-агглютинином, в других — уменьшается выработка лимфоцитов. Содержание В-лимфоцитов может быть несколько увеличено, а Т-лимфоцитов — снижено. Однако часто количество Т-лимфоцитов и соотношение их популяций находится в пределах нормы, поэтому в диагностике клеточной иммунологической недостаточности приоритет должен отдаваться методам исследования, оценивающим функциональную полноценность лимфоцитов.

Среди первичных иммунодефицитов наиболее часто встречаются комбинированные формы. При тяжелом комбинированном иммунодефиците резко снижается активность естественных киллеров.

Вторичные иммунодефициты характеризуются приобретенным дефектом иммунной системы, выражающимся в неспособности организма осуществлять реакции клеточного и/или гуморального иммунитета. Дефекты иммунной системы при вторичных иммунодефицитах могут возникать в различных звеньях: Т- и В-лимфоцитарном, макрофагальном, гранулоцитарном, комплементном. Общий механизм возникновения вторичных иммунодефицитов заключается в нарушении естественного существующих идиотип-антиидиотип-взаимодействий между рецепторами клеток и циркулирующими иммуноглобулинами под влиянием различных стрессовых и патогенных агентов и воздействий.

В настоящее время еще не разработана классификация первичных и вторичных иммунодефицитов, удовлетворяющая требованиям клиницистов. Существующая международная классификация болезней (10-е издание, 1992 г.) выделяет следующие основные группы первичных иммунодефицитных состояний:

- иммунодефицит с преобладанием дефектов антител;
- комбинированные иммунодефицитные состояния;
- иммунодефицит в сочетании с другими значительными дефектами;
- дефекты в системе комплемента.

Многие заболевания, химиотерапевтические, физические и другие методы лечения, иные воздействия вызывают изменения иммунореактивности. Вторичные иммунодефициты наиболее часто выявляются при инфекциях, СПИДе, тяжелых ожогах, уремии, злокачественных новообразованиях, при проведении иммуносупрессивной и лучевой терапии. Учитывая особенности патогенеза и локализации основного дефекта в иммунной системе, Д.К. Новиков и В.И. Новикова (1994) предложили приведенную ниже классификацию иммунодефицитов.

Классификация вторичных иммунодефицитов (основные группы):

1. Комбинированные иммунодефициты;
2. Т-клеточные дефициты;
3. Преимущественно В-клеточные дефициты;
4. Дефекты естественных киллеров;
5. Дефициты макрофагов и гранулоцитов;
6. Дефициты системы комплемента;
7. Дефициты системы тромбоцитов.

Изменение основных показателей иммунного статуса при различных заболеваниях, вызывающих вторичные иммунодефициты, представлено в табл. 7.37.

Т а б л и ц а 7.37. Характеристика вторичных иммунодефицитов

Показатели	Индукторы			
	бактериальные инфекции	стресс	неспецифические хронические заболевания	лекарственные препараты, облучение
Абсолютное количество лимфоцитов	↑, реже ↓	↓	↑ или ↓	↓
Количество CD3	↓	↓	↓	↓
Количество CD4	↑ или ↓	↓	↑ или ↓	↓
Количество CD8	↑	↑	↑	↑
Количество CD20	↑	↑ или ↓	Н или ↓	Н или ↓
Иммуноглобулины	Дисиммуноглобулинемия	Дисиммуноглобулинемия	Дисиммуноглобулинемия	Дисиммуноглобулинемия
Фагоцитоз	↑ или ↓	↑	↑ или ↓	↓

Изменения иммунореактивности, временно возникающие при различных воздействиях и заболеваниях и спонтанно исчезающие при устранении индуцирующих факторов, не являются иммунодефицитами. Их следует считать временной иммуномодуляцией. Однако граница между вторичными иммунодефицитами и временным нарушением иммунореактивности относительна и условна.

Опыт применения иммунологических методов в клинической практике позволяет сформулировать некоторые правила оценки иммунограмм клиницистом [Лебедев К.А., Понякина И.Д., 1990].

1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.
2. Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного больного.

3. Реальную информацию в иммунограмме несут сильные сдвиги показателей; слабые сдвиги лишь позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения.

4. Анализ иммунограммы в динамике как в диагностическом, так и в прогностическом отношении всегда более информативен, чем однократно полученная иммунограмма.

5. В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.

6. Первостепенную практическую значимость в иммунограмме имеют соотношения различных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток, а не их абсолютные значения.

7. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине течения заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.

Для облегчения комплексной оценки иммунного статуса приводим алгоритмы оценки каждого звена иммунитета (схемы 7.1 — 7.5). При оценке клеточного 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.

Несмотря на широко распространенное в настоящее время утверждение о том, что состояние иммунной системы может быть во многих случаях решающим фактором при развитии многообразной патологии у человека, до сих пор вопрос об оценке иммунного статуса остается дискуссионным. Подходы к оценке иммунного статуса можно разделить на 2 большие категории:

- ◆ подходы с использованием универсального (одиночного) способа оценки;
- ◆ подходы, связанные с рекомендацией различных наборов методов и тестов, наиболее полно отражающих состояние иммунной системы.

И те, и другие имеют свои плюсы и минусы. С одной стороны, первый тип подходов с определением универсального показателя состояния иммунной системы имеет несомненное преимущество, так как при этом отпадает необходимость конструирования сложных и порой громоздких схем для интерпретации получаемых результатов. Вместе с тем на основании интегрального универсального показателя можно выявить только грубые изменения в иммунной системе, тогда как пограничные состояния остаются за пределами его детекции. Второй тип подходов с определением многочисленных параметров иммунного статуса, наоборот, дает более полное представление о состоянии иммунной системы и выявляет тонкие механизмы ее поражения, однако общая интерпретация получаемых данных бывает весьма затруднительной, а порой и совсем неопределенной.

Предложенный в 1990 г. Л.В. Ковальчуком и А.Н. Чердеевым подход к оценке иммунной системы человека, базирующийся на патогенетическом принципе, получает свое дальнейшее развитие. Сущность этого подхода заключается в использовании методических приемов, позволяющих оценить основные стадии иммунного ответа — распознавания, активации, пролиферации и дифференцировки. Помимо традиционных тестов (первого уровня), в основу патогенетического принципа положены рекомендации оценивать наиболее важные свойства жизнеобеспечения иммунокомпетентных клеток, ориентируясь на основные этапы их дифференцировки. Для упорядочения основных процессов предложено оценивать способность клеток иммунной системы к активации, пролиферации, дифференциации и регуляции. Дальнейшие разработки в этой области подтвердили правильность указанных подходов к лабораторной диагностике состояния иммунной системы человека.

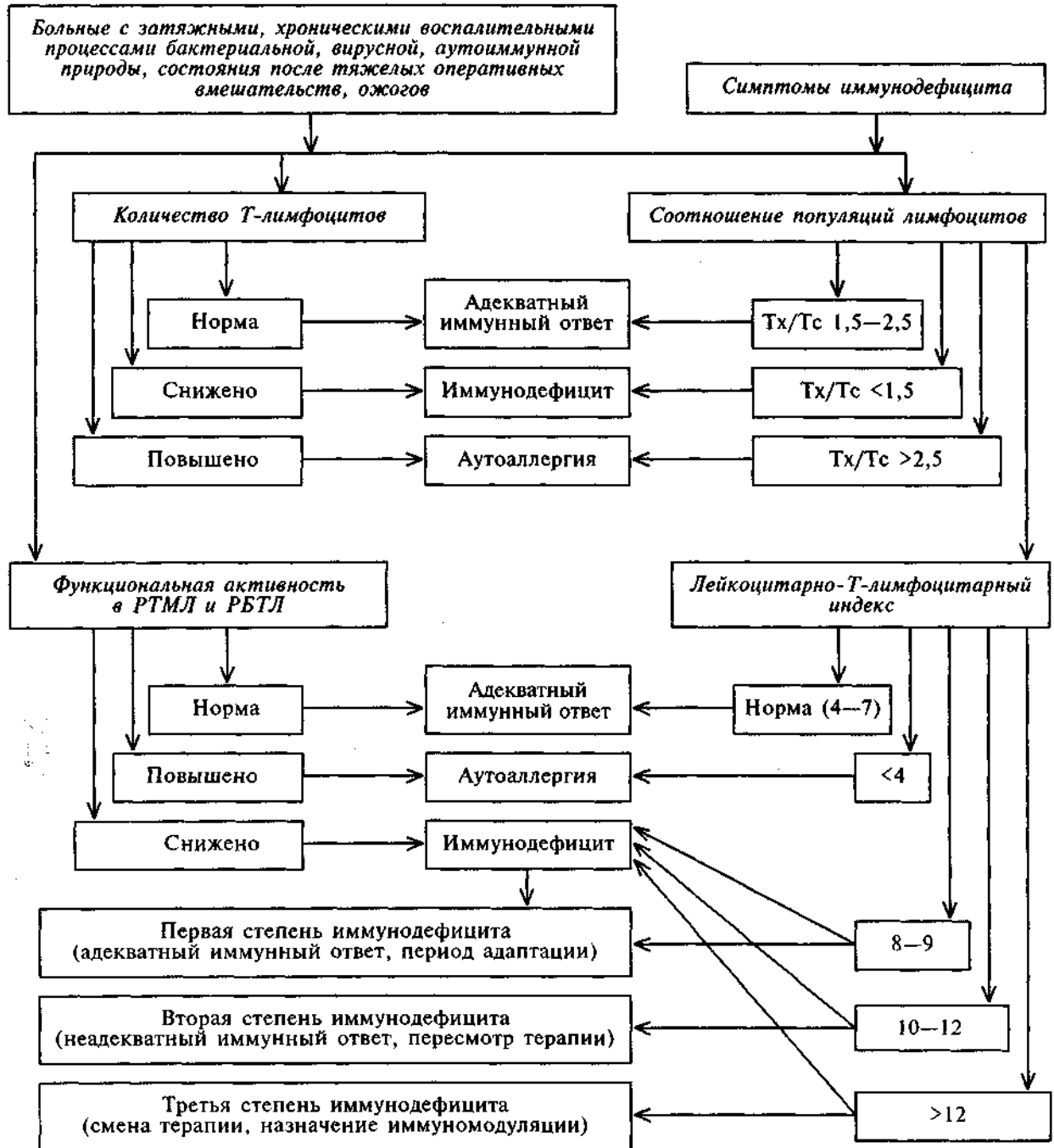
1. **Оценка стадии распознавания антигена:** изучение уровня Т-клеточного антиген-распознающего рецептора на лимфоцитах, процесса представления антигена, числа адгезивных молекул (интегрины, адгезины и др.) на клетках, смешанной культуры лимфоцитов, генного анализа аллотипов HLA, ТКР.

2. **Оценка стадии активации лимфоцитов:** фенотипирование маркеров активации лимфоцитов (CD25, CD23, CD 69, HLA-DR) при стимуляции ФГА, выявление вторичных мессенжеров (цАМФ, цГМФ, цАТФ), изучение отвечаемости клеток иммунной системы на цитокины.

3. **Оценка стадии пролиферации лимфоцитов:** изучение ответа лимфоцитов на митогены, специфические антигены, факторы роста.

4. **Оценка стадии дифференциации лимфоцитов** (эффektorной функции): изучение продукции иммуноглобулинов, цитотоксической функции Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, продукции цитокинов.

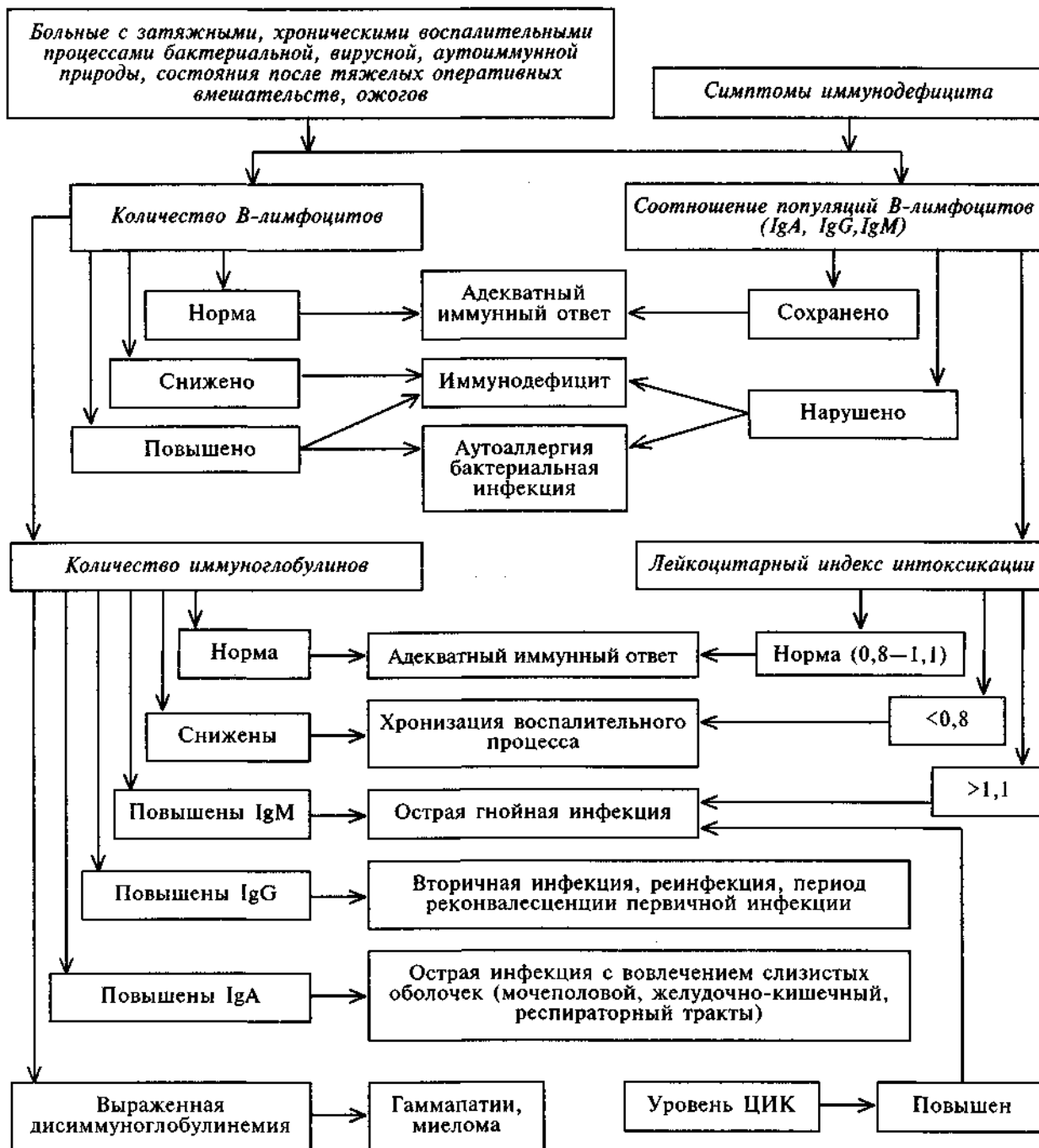
Схема 7.1. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ



5. Оценка регуляции иммунного ответа: оценка хелперных и супрессорных функций лимфоидных клеток, анализ функциональных свойств Т-хелперов 1-го и 2-го типов и продуцируемых ими цитокинов.

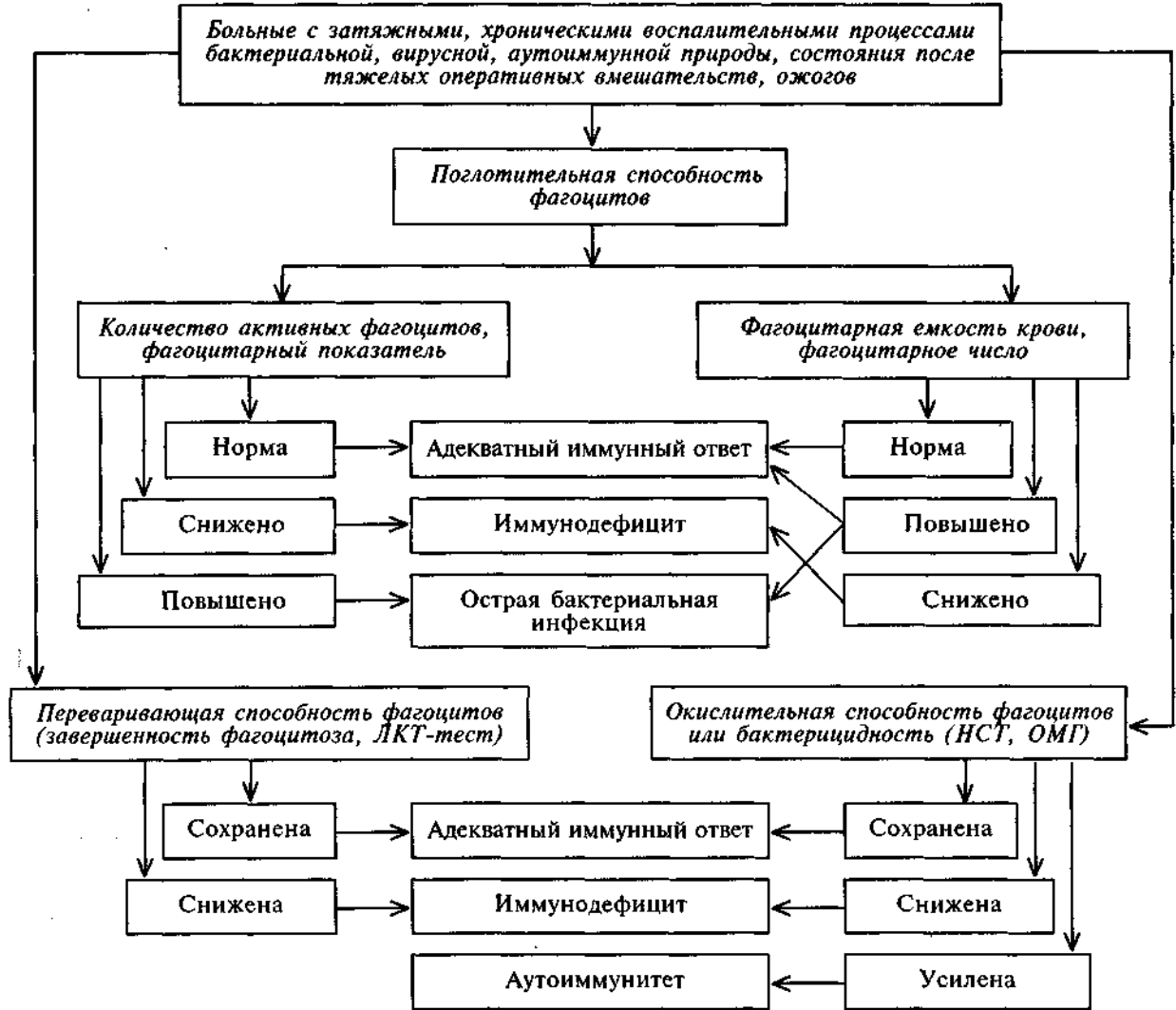
Главное достоинство патогенетического принципа обследования иммунной системы заключается в упорядочивании тестов, оценивающих состояние важных и взаимосвязанных функций иммунокомпетентных клеток. Выделение подобных этапов функционирования иммунных клеток открывает перед врачом новые подходы для понимания роли отдельных клеточных элементов иммунной системы человека при многих иммунных нарушениях.

Схема 7.2. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ



В настоящее время в литературе накоплен огромный фактический материал по механизмам активации, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [Чередеев А.Н., 1997]. Известны тонкие мембранные и внутриклеточные перестройки при этих процессах. Становится ясным, что врожденный или индуцированный разными факторами блок одного из названных ключевых этапов функционирования иммунокомпетентных клеток ведет к несостоятельности их полноценного функционирования. Данные последних лет свидетельствуют о качественно новой интерпретации тестов, применяемых для оценки иммунной системы, связанных с определением состояния активации лимфоцитов. Сегодня исследователи практически единодушны в том, что процесс активации иммунокомпетентных клеток в зависимости от ряда внешних и внутренних факторов может иметь по крайней мере два исключаящих друг друга исхода, в связи с чем выдвигается концепция позитивных и негативных последствий активации.

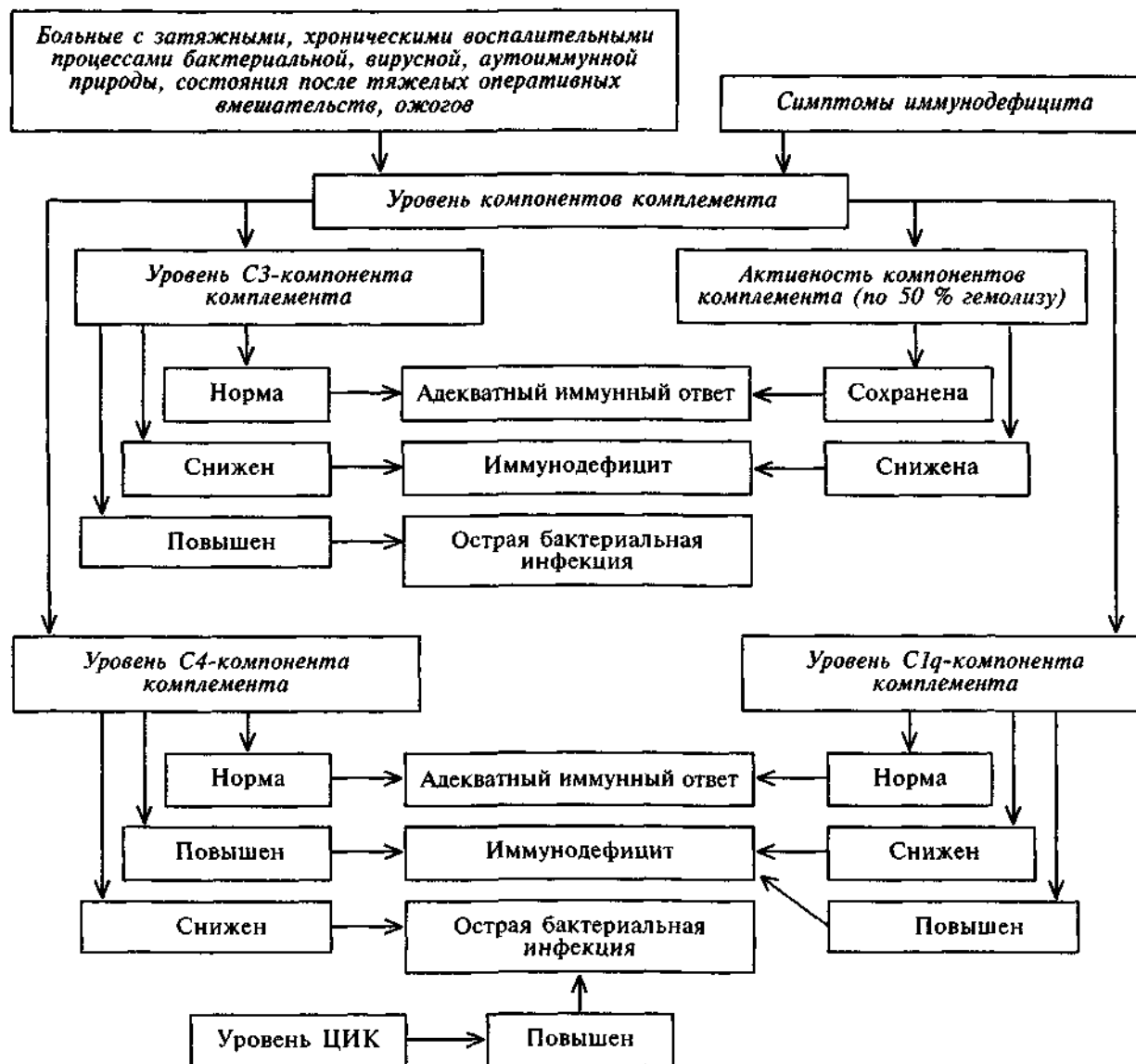
Схема 7.3. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ ФАГОЦИТОЗА ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ



После активации иммунокомпетентные клетки проходят типичный путь своего развития, т.е. начинают пролиферировать и после этого дифференцируются в зрелые клетки, обеспечивающие эффекторные функции иммунной системы (позитивный процесс). Или тот же самый стимул, направленный на ту же популяцию клеток, но осуществленный в других условиях, может привести к совершенно противоположному эффекту — к запрограммированной гибели активируемой клетки, т.е. к феномену *апоптоза* (негативный процесс). Эти процессы наиболее существенны для Т-лимфоцитов. Именно поэтому на сегодняшний день при оценке состояния активации лимфоцитов правомерным является определение типа активации, с которым имеет дело исследователь: позитивным или негативным. Данные факты и составляют суть методологического подхода при оценке процессов, связанных с активацией иммунокомпетентной клетки.

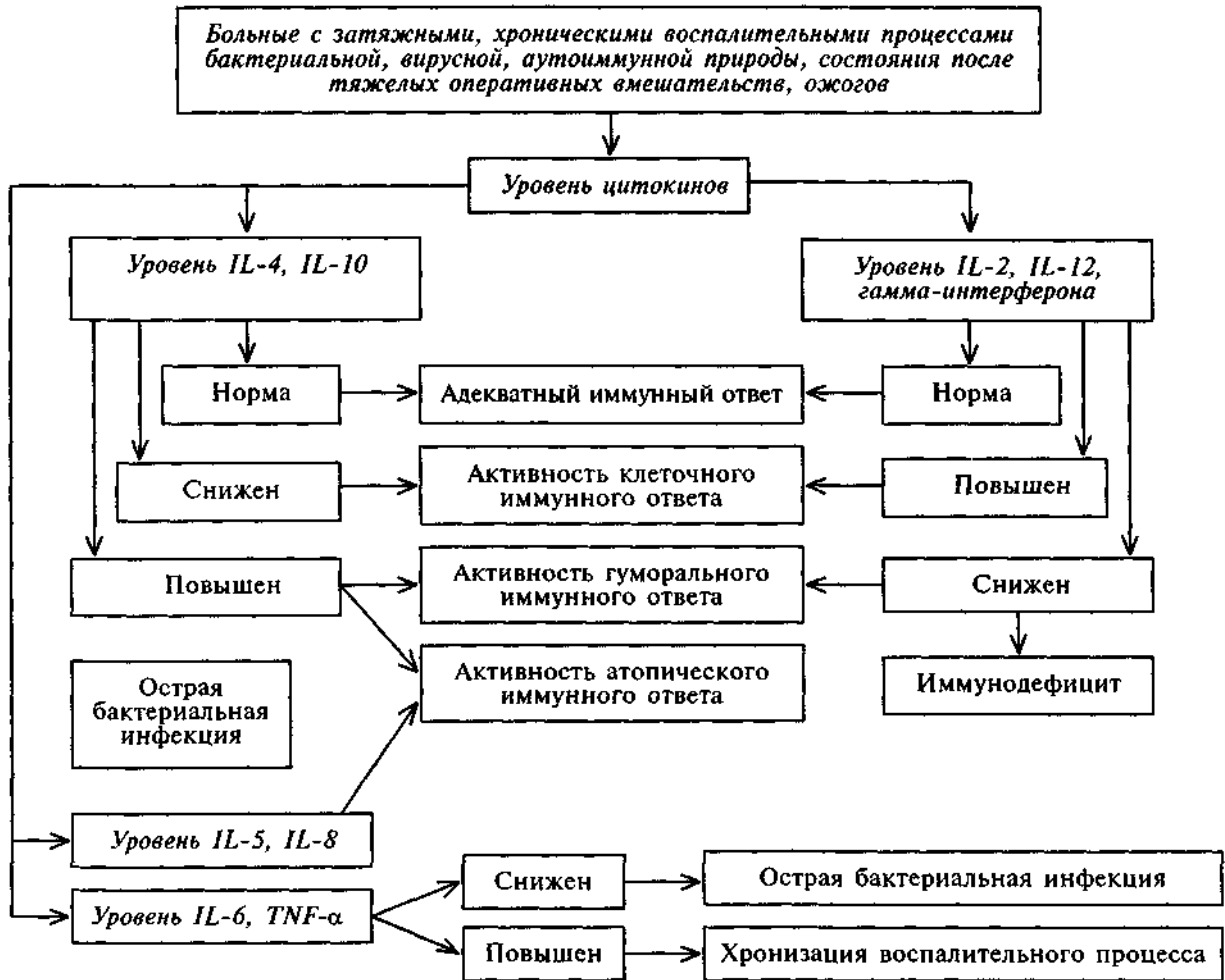
Позитивная активация лимфоцитов — сложный и многогранный процесс, реализуемый через биохимические события в мембране и в цитозоле клетки. На конечном этапе активации Т-лимфоцитов реализуются эффекторные функции: секреция цитокинов, цитотоксичность и др. Но прежде клетки проходят этап пролиферации, необходимый для накопления пула себе подобных клеток. Фазы активации, пролиферации и дифференцировки имеют свои особенности и могут быть оценены по следующим параметрам: повышение экспрессии CD25 антигенов и антигенов HLA-DR в ранней стадии активации, стимуляция роста активированных В-клеток в стадии пролиферации, индукция синтеза иммуноглобулинов (в частности, IgE) в стадии дифференцировки.

**Схема 7.4. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА
ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ**



В противовес классическим путям позитивной активации зрелые Т-клетки, стимулированные через Т-клеточные рецепторы, могут подвергнуться и клеточной гибели (негативная активация), при которой решающую роль играет взаимодействие пары рецептор-лиганд Fas/FasL. Активированные Т-лимфоциты экспрессируют как тот, так и другой рецептор и становятся чувствительными к клеточной гибели, являющейся следствием связывания Fas-рецептора. Такие клетки могут поставлять сигналы бедствия от одной клетки другой — процесс, получивший название «братоубийство». Поэтому наряду с методами, характеризующими процессы позитивной активации, назрела необходимость определения маркеров, по которым можно количественно охарактеризовать число клеток «самоубийц», подвергающихся апоптозу. Одними из таких маркеров являются антиген Fas (CD95, АПО-1) и лиганд FasL. Fas относится к рецепторам фактора некроза опухолей. Он проводит апоптотический сигнал внутрь клетки. События апоптоза реализуются после соединения Fas-антигена с FasL-лигандом (антителом). У клеток, подвергающихся апоптозу, происходят изменения в характере гликозилирования белков поверхностных мембран. Одним из маркеров таких изменений считается появление Lewis Y-антигена, который обнаруживается иммуногистохимическими методами. Как в нормальных, так и в опухолевых клетках показана хорошая корреляция между степенью апоптоза и величиной экспрессии антигена Lewis Y.

Схема 7.5. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ИММУНОДЕФИЦИТАХ



Идентификация этих маркеров играет важную роль для заключения о направленности развития клеток иммунной системы, механизмах и течении иммунопатологии человека. Например, многие приобретенные иммунодефициты могут быть связаны с эффектом негативной активации. Повышенный апоптоз Т-лимфоцитов рассматривается как один из ключевых механизмов иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Существует также концепция интерлейкинзависимых иммунодефицитов, согласно которой в основе этих дефицитов лежат нарушения механизмов регуляции клеточной активации и пролиферации в зависимости от продукции и рецепции цитокинов IL-1, IL-2. Экспериментальное обоснование получает и предположение о том, что в основе многих лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний лежит процесс нарушения клеточного апоптоза по типу блока негативных процессов активации, в результате чего возникает неукротимая клеточная пролиферация, в том числе и «запрещенных» клонов лимфоцитов.

Таким образом, патогенетический подход к оценке иммунного статуса позволяет по-новому осмыслить природу возникновения иммунопатологии. Распространенное утверждение о том, что иммунодефициты — это заболевания, связанные с недостаточностью функционирования иммунной системы, а аутоиммунные заболевания — патология с гиперфункцией иммунной системы, на сегодняшний день может оказаться лишь поверхностным. На самом деле, и иммунодефицитные, и аутоиммунные заболевания являются по своей сути процессами чрезмерной активации иммунокомпетентных клеток, однако при иммунодефицитах их активация заканчивается гибелью, а при аутоиммунных дефицитах — активация приводит к накоплению аутореактивных клонов. Поэтому оценка иммунного статуса должна включать максимальный перечень тестов и показателей, характеризующих основные этапы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, системы комплемента и фагоцитоза.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ 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 цитофлюориметров. Традиционные морфологические и цитохимические исследования клеток субстрата болезни (кровь, костный мозг, лимфатические узлы, селезенка и т.д.) во многих случаях, особенно при лимфопролиферативных заболеваниях, не позволяют выявить все многообразие вариантов среди морфологически сходных форм и установить источник происхождения патологического клона. Эти задачи могут быть решены только путем изучения иммунологической характеристики клеток. Каждой стадии дифференцировки гемопоэтических клеток соответствует свой набор антигенов, 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 маркеров на клетках, можно определить, какой форме и варианту заболевания они соответствуют, т.е. 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 лимфоциты. Фенотипирование позволяет с помощью моноклональных антител типировать бластные и зрелые клетки крови миело-, моно-, лимфоцитарного ряда по наличию дифференцировочных антигенов (рецепторов) в клеточной стенке. Выявление антигена обозначается CD+. В разделе «Оценка иммунного статуса организма» частично изложена характеристика и диагностическое значение исследования клеточных маркеров; здесь будет дана краткая характеристика антигенных маркеров клеток применительно к диагностике гемобластозов. На мембранах клеток крови и костного мозга можно выявить следующие антигены (маркеры).

1. CD2-антиген — мономерный трансмембранный гликопротеид. Он присутствует на поверхности всех циркулирующих в крови Т-лимфоцитов и на некоторых натуральных киллерах (НК). CD2-антиген принимает участие в процессе альтернативной активации Т-лимфоцитов. Выявление CD2-антигена с помощью моноклональных антител в клинической практике используется для фенотипирования острых Т-клеточных лейкозов, лимфом, хронических воспалительных и иммунодефицитных состояний.

2. CD3-антиген представляет собой белковый комплекс, который ассоциирован с антиген специфическим Т-клеточным рецептором и является основным функциональным маркером Т-лимфоцитов. Он способствует передаче сигнала активации с мембраны в цитоплазму клетки. Определение CD3-антигена показано для диагностики острых Т-клеточных лейкозов, лимфом (CD3-антиген не экспрессируется при не-Т-клеточных лимфоидных новообразованиях) и иммунодефицитных заболеваний.

3. CD4-антиген является трансмембранным гликопротеидом, экспрессируемым субпопуляцией Т-хелперов (индукторов), составляющих 45 % лимфоцитов периферической крови. На ранних стадиях развития лимфоцитов в вилочковой железе антиген 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 маркеры CD4 и CD8. Незначительная экспрессия CD4 наблюдается на некоторых клетках макрофагально-моноцитарного ряда. CD4-антиген экспрессируется в большинстве случаев Т-клеточных лимфом, включая грибовидный микоз, а также при HTLV-ассоциированном Т-клеточном лейкозе.

4. CD5-антиген — одноцепочечный гликопротеид, присутствующий на всех зрелых Т-лимфоцитах и большинстве тимоцитов, слабо экспрессируется В-лимфоцитами. CD5-антиген выявляется на неопластических клетках В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза и центроцитарной лимфомы. При других типах злокачественных лимфоидных заболеваний — фолликулярной лимфоме, волосатоклеточном лейкозе, крупноклеточной лимфоме — CD5-антиген не экспрессируется.

5. CD7-антиген — одноцепочечный белок, являющийся самым ранним маркером Т-клеточной дифференцировки. Он экспрессируется про-Т-лимфоцитами еще до миграции их в

вилочковую железу. CD7-антиген выявляется на большинстве НК-клеток, слабая экспрессия наблюдается на моноцитах. В-лимфоциты и гранулоциты не содержат этого антигена. Определение CD7-антигена применяют в целях диагностики лимфом, детских Т-клеточных лимфобластных лейкозов.

6. CD8-антиген — 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 антиген имеют также НК-лимфоциты, кортикальные тимоциты, 30 % медуллярных тимоцитов и субпопуляции клеток костного мозга. CD8-антиген исследуют при количественной оценке содержания Т-супрессоров (см. выше «Т-лимфоциты-супрессоры в крови»).

7. CD10-антиген представляет собой мембранассоциированную эндопептидазу. Антиген CD10 экспрессируется молодыми формами В-лимфоцитов и субпопуляцией кортикальных лимфоцитов. CD10-антиген экспрессируется всеми клетками острого лимфобластного лейкоза.

8. CD11c-антиген экспрессируется на клеточной мембране макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, НК-клеток и клетках волосатоклеточного лейкоза.

9. CD13-антиген — гликопротеид, экспрессируется клетками миеломоноцитарного ряда (клетки-предшественники, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты и клетки миелоидных лейкозов). Он отсутствует на Т- и В-лимфоцитах, эритроцитах и тромбоцитах.

10. CD14-антиген — поверхностный мембранный гликопротеид. Экспрессируется в основном моноцитами и макрофагами, а также клетками Лангерганса и детритными клетками. CD14-антиген определяется более чем у 95 % моноцитов периферической крови и костного мозга. Сильная экспрессия CD14-антигена наблюдается при острых миелобластных лейкозах. При острых и хронических лимфобластных лейкозах экспрессии этого антигена не наблюдается.

11. CD15-антиген представляет собой олигосахарид. Он принимает участие в процессах фагоцитоза и хемотаксиса. Этот антиген присутствует на поверхности зрелых гранулоцитов и клетках Березовского—Штернберга. Экспрессия CD15-антигена выявляется при болезни Ходжкина. При неходжкинских лимфомах CD15-антиген в большинстве случаев не обнаруживается.

12. CD16-антиген экспрессируется на поверхности гранулоцитов, моноцитов, макрофагов и НК-клеток. Все лимфоциты, экспрессирующие этот антиген, обладают способностью к антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). CD16-антиген определяют при типировании хронических миелоцитарных лейкозов, для характеристики НК-клеток.

13. CD19-антиген — гликопротеид, присутствующий на всех периферических В-лимфоцитах, а также на всех предшественниках В-клеток. Он отсутствует на плазматических клетках. Является самым ранним маркером В-клеток и играет важную роль в регуляции активации и пролиферации В-лимфоцитов. CD19-антиген экспрессируется на всех неопластических клетках острых лейкозов В-клеточного происхождения, а также выявляется при некоторых формах острых монобластных лейкозов.

14. CD20-антиген представляет собой негликозилированный белок. В онтогенезе В-лимфоцитов CD20-антиген появляется после CD19 на стадии пре-В-клеточной дифференцировки лимфоцитов. На плазматической мембране плазматических клеток он отсутствует. Экспрессируется при острых лимфобластных лейкозах, В-клеточных хронических лимфоцитарных лейкозах, волосатоклеточных лейкозах, лимфомах Беркитта и очень редко — при острых монобластных лейкозах.

15. CD21-антиген — гликопротеид; в значительном количестве выявляется на В-лимфоцитах в лимфоидных органах и в небольшом количестве — на В-клетках периферической крови. Функционально CD21-антиген является рецептором вируса Эпштейна—Барр.

16. CD22-антиген — белок, состоящий из двух полипептидных цепей. Экспрессируется на мембране большинства В-лимфоцитов, включая клетки-предшественники (пролимфоциты). Антиген не экспрессируется на В-лимфоцитах (плазматические клетки) после их активации. Наиболее выраженная экспрессия CD22-антигена выявляется на клетках при волосатоклеточном лейкозе, слабая — при миелоидных лейкозах и не-Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах.

17. CD23-антиген представляет собой гликопротеид, экспрессируется активированными В-лимфоцитами периферической крови в гораздо большей степени, чем покоящимися В-клетками. CD23 опосредует IgE-зависимую цитотоксичность и фагоцитоз макрофагами и эозинофилами.

18. CD25-антиген — одноцепочечный гликопротеид, идентифицированный как низко-аффинный рецептор к интерлейкину-2. Этот рецептор экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и с меньшей плотностью на активированных В-клетках. В периферической крови здоровых людей антиген присутствует более чем на 5 % лимфоидных клеток.

19. CD29-антиген является рецептором фибронектина. Широко распространен в тканях, экспрессируется лейкоцитами. Определение CD29-антигена на клетках периферической крови используют для типирования субпопуляции Т-клеток, имеющих фенотип CD4+CD29+, которые называют хелперами-2 (Th-2). Эти клетки посредством продукции лимфокинов участвуют в реализации гуморального иммунного ответа.

20. CD33-антиген — трансмембранный гликопротеид. Присутствует на поверхности клеток миелоидного и моноцитарного рядов. Он обнаруживается на поверхности моноцитов и в меньшей степени гранулоцитов периферической крови. Около 30 % клеток костного мозга экспрессируют CD33-антиген, включая миелобласты, промиелоциты и миелоциты. Антиген отсутствует на мембранах полипотентных стволовых клеток. Определение CD33-антигена используют для характеристики клеток при лейкозах миелоидного происхождения. Клетки лейкозов лимфоидного и эритроидного происхождения не экспрессируют CD33 (-).

21. CD34-антиген является фосфогликопротеидом, экспрессируется гемопоэтическими клетками-предшественниками, включая монопотентные стволовые клетки. Наиболее выраженная экспрессия антигена наблюдается у ранних предшественников; при созревании клеток экспрессия маркера падает. CD34-антиген обнаружен также на эндотелиальных клетках. Определение CD34-антигена используют для характеристики клеток при острых миело- и лимфобластных лейкозах. При хронических лимфоцитарных лейкозах и лимфомах экспрессия антигена CD34 не выявляется.

22. CD41a-антиген экспрессируется тромбоцитами и мегакариоцитами. Моноклональные антитела для выявления CD41a-антигена используют при диагностике мегакариобластного лейкоза. При тромбастении Гланцманна экспрессия этого антигена отсутствует или значительно подавлена.

23. CD42в-антиген — мембранный гликопротеид, состоящий из двух полипептидных цепей. Маркер выявляется на поверхности тромбоцитов и мегакариоцитов. В клинической практике обнаружение CD42в-антигена используется для диагностики тромбоцитопатии — синдрома Бернара—Сулье.

24. CD45RA-антиген принадлежит к классу трансмембранных гликопротеидов. Является общим лейкоцитарным антигеном. Экспрессируется на клеточной мембране В-лимфоцитов, в меньшей степени Т-лимфоцитов и на зрелых медуллярных тимоцитах. Маркер не экспрессируется гранулоцитами.

25. CD45RO-антиген — низкомолекулярная изоформа CD45RA-антигена — общего лейкоцитарного антигена. Он выявляется на Т-клетках (Т-лимфоциты памяти), субпопуляции В-лимфоцитов, моноцитах и макрофагах. Моноклональные антитела к CD45RO-антигену 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 антиген. Слабое цитоплазматическое окрашивание наблюдается в случаях центробластных и иммунобластных лимфом.

26. CD46-антиген представляет собой O-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-антиген обеспечивает защиту тканей и трофобластов от действия комплемента.

27. CD61-антиген — тромбоцитарный антиген. Экспрессируется на тромбоцитах периферической крови и костного мозга, а также на мегакариоцитах и мегакариобластах. Его определение используют в качестве маркера при острых мегакариобластных лейкозах. Экспрессия антигена отсутствует или подавлена у больных с тромбастенией Гланцманна.

28. HLA-DR-антиген представляет собой мономорфную детерминанту молекул II класса главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Маркер экспрессируется на клетках Лангерганса, дендритных клетках лимфоидных органов, определенных типах макрофагов, В-лимфоцитах, активированных Т-клетках и эпителиальных клетках вилочковой железы. В клинике определение маркера применяют для количественной оценки активированных Т-лимфоцитов, имеющих фенотип CD3+ HLA-DR+.

Используя различный подбор моноклональных антител к маркерам, можно составить фенотипический портрет клеток, характерных для данной формы лейкоза (табл. 7.38).

Т а б л и ц а 7.38. Иммунофенотипическая характеристика лейкозов [Myers A.R., 1996]

№ п/п	Иммуновариант лейкоза	Доминирующий клеточный фенотип
1	Пред-Т-клеточный острый лимфолейкоз	CD7+, CD5+, CD2+, CD3+, CD15-, CD23-, CD13-, CD33-
2	Т-клеточный острый лимфолейкоз	CD7+, CD5+, CD2+, CD3+, CD10-, CD15-, CD22-, CD23-, CD13-, CD33-
3	«Нулевой» острый лейкоз	CD38+/-, CD58+/-, CD11a+/-, CD1-, CD5-, CD7-, CD8-, CD10-, CD19-, CD22-, CD23-, HLA-DR-, CD11b-, антиген эритробластов-
4	Ia-вариант острого лимфолейкоза	CD11a+, CD38+, CD58+/-, CD1c+
5	Про-В-клеточный лимфолейкоз (в рамках Ia-варианта)	Ia+, CD19+, CD22+, CD34+/-
6	«Общий» острый лимфолейкоз (пре-пре-В-клеточный)	CD19+, CD10+/-, CD20+/-, CD22+/-, CD34+/-, CD58+/-, CD2-, CD3-
7	Пре-В-клеточный острый лимфолейкоз	HLA-DR+, CD19+, CD10+/-, CD58+/-, CD2-, CD3-, CD13-, CD33-
8	В-клеточный острый лимфолейкоз	Ia+/-, CD2-, CD3-, CD15-
9	Вариант острого лимфолейкоза с коэкпрессией миелоидных антигенов CD11b, CD15	— фенотип «общего» ОЛЛ(Ia+)+ CD11b+, CD15+ — фенотип Т1-ОЛЛ(Ia+) + CD11b+, CD15+ — фенотип Ia-ОЛЛ + CD11b+, CD15+ — фенотип Т-ОЛЛ + CD11b+, CD15+ — фенотип «нулевого» ОЛЛ + CD11b+, CD15+
10	M0 (острый недифференцированный лейкоз)	HLA-DR+, CD15+/-, CD13+/-, CD33+/-
11	M1 (острый миелобластный лейкоз без созревания)	HLA-DR+/-, CD38+/-, CD11a+/-, CD53+, CD11b+/-, CD15+/-, CD7+/-
12	M2 (острый миелобластный лейкоз с созреванием)	HLA-DR+/-, CD38+/-, CD72+, CD53+, CD11b+/-, CD7+/-, CD11b+/-, CD11a+/-, CD15+/-
13	M3 (острый промиелоцитарный лейкоз)	CD53+, CD11b+/-, CD15+/-, HLA-DR+/-, CD38-, CD2-, CD3-, CD4-, CD8-, CD19-, CD72-
14	M4 (острый миеломонобластный лейкоз)	HLA-DR+, CD15+, CD38+, CD11b+
15	M5 (острый монобластный лейкоз)	HLA-DR+, CD11b+, CD15+, CD38-
16	M6 (острый эритромиелоз)	Гликофорин А+ антиген эритробластов, HLA-DR+/-, CD38-
17	M7 (острый мегакариобластный лейкоз)	CD38+, CD41+, HLA-DR+/-, CD7+/-, CD4-, CD8-, CD11b-, CD15-, CD33-, CD10-, CD34-, CD71-

Примечание: «+» — выраженная экспрессия; «+/-» — варибельность экспрессии; «-» — отсутствие экспрессии антигена.

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 маркерам можно 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 [Воробьев А.И., 1995]. Возможность прогнозирования и ранней диагностики рецидивов острого лейкоза позволяет своевременно изменить или интенсифицировать программу лечения больного во избежание его полного развития. Именно использование методов иммунофенотипирования позволило зарубежным клиникам достичь больших успехов в лечении гемобластозов. В настоящее время ведутся исследования по использованию полимеразной цепной реакции для обнаружения в пробах костного мозга и периферической крови бластных клеток при острых лейкозах.

АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПО СОДЕРЖАНИЮ ДНК

Исследование позволяет дифференцировать клетки костного мозга по фазам синтеза ДНК (стадии G1, S, G2+m). Большинство клеток костного мозга делятся через разные промежутки времени. Отрезок времени между концом одного митоза и концом следующего называется клеточным циклом. Весь цикл распадается на две части: процесс деления (митоз) и подготовка к нему (интерфаза). Удвоение ДНК происходит в интерфазе, причем начинается задолго до митоза и заканчивается также до его начала. Период синтеза ДНК называется S-периодом; промежуток между окончанием митоза и началом S-периода называется G1-периодом, промежуток между окончанием S-периода и началом митоза — G2-периодом. В интерфазе происходит удвоение не только ДНК, но и всей массы клетки. Рост клетки идет в течение всех периодов интерфазы, но особенно быстро — во второй ее половине — в S- и G2-периодах. В это время очень интенсивно синтезируются РНК и белок. К началу митоза синтетические процессы замирают и возобновляются в следующей интерфазе.

Т а б л и ц а 7.39. Параметры клеточного цикла миелокариоцитов при различной патологии [Шмаров Д.А., 1997]

Заболевания	S-фаза, %	G2+m, %	G1/0, %	S+G+m, %	S/(G2+m), %
Здоровые	12,3±0,3	3,8±0,17	83,9±0,4	16,2±0,4	3,34±0,15
Лейкозы (дебют или рецидив):					
● острый миелобластный лейкоз,	10,6±0,7	2,55±0,40	85,2±1,4	14,5±1,46	4,45±0,41
● острый лимфобластный лейкоз,	15,7±1,5	4,0±0,46	80,3±1,8	19,7±1,8	4,73±0,45
● лимфосаркома с лейкемизацией,	14,9±1,44	2,89±0,35	82,4±1,5	17,8±1,6	6,62±1,15
● бластный криз хронического миелолейкоза	14,7±1,54	3,28±0,38	81,8±1,63	18,0±1,58	5,0±0,81
Лейкозы, ремиссия:					
● острый миелобластный лейкоз,	15,6±1,06	4,20±0,36	80,0±1,32	19,8±1,38	4,0±0,25
● острый лимфобластный лейкоз,	15,2±0,95	4,83±0,53	79,8±1,22	20,2±1,25	3,88±0,27
● лимфосаркома с лейкемизацией,	14,5±1,15	5,24±1,52	80,1±2,0	19,8±2,0	4,0±0,51
● хронический миелолейкоз	12,4±1,38	3,72±0,64	83,8±1,86	16,2±1,86	3,71±0,59
Анемии:					
● железодефицитная,	12,7±0,6	3,76±0,29	83,6±0,9	16,4±0,7	3,37±0,50
● пернициозная,	36,1±3,0	6,28±0,94	57,6±2,6	42,3±2,6	7,40±1,73
● аутоиммунная гемолитическая,	20,4±1,4	5,95±0,49	73,7±1,87	26,3±1,9	3,50±0,20
● апластическая	7,63±1,2	1,98±0,36	90,4±0,36	9,6±1,4	4,22±0,56

Большинство специализированных клеток костного мозга либо не делятся совсем, либо делятся чрезвычайно редко и не находятся в митотическом цикле. Теоретически выход клеток из митотического цикла возможен в любой период интерфазы (G1, S и G2), но практически абсолютное большинство выходят из стадии G1. Выход из цикла может быть обратимым (под воздействием каких-то факторов клетка может приступить к синтезу ДНК и делиться, например, лимфоциты периферической крови входят в цикл и делятся под воздействием ФГА) или необратимым (гранулоциты крови при гемобластозах). Клетки костного мозга, которые находятся в митотическом цикле, могут проходить его с различной скоростью. Быстрее всего его проходят клетки-предшественницы зрелых форм (у морфологически недифференцируемых клеток-предшественниц гемопоэза цикл составляет около 8 ч). Определение содержания ДНК в каждой клетке клеточной суспензии позволяет получить распределение клеток по различным фазам клеточного цикла.

Анализ клеток костного мозга проводят с использованием ДНК-специфических красителей, возбуждающихся в ультрафиолетовой области. Выявление самых незначительных различий во флюоресценции позволяет идентифицировать анеуплоидные, а также активно пролиферирующие клетки. По соотношению делящихся и специализированных клеток в костном мозге можно судить о состоянии костного мозга, а у больных с гемобластозами заблаговременно предсказывать развитие бластного криза. Изучение митотического цикла клеток костного мозга по содержанию ДНК позволяет выявлять клетки метастатических новообразований,

диагностировать и следить за течением гемобластозов, оценивать функциональное состояние костного мозга. Наиболее оптимальную информацию о состоянии костного мозга можно получить при одновременном анализе содержания ДНК в клетках костного мозга и определении антигенов на оболочке этих клеток с помощью моноклональных антител к различным антигенам, экспрессируемым той или иной популяцией клеток костного мозга. Параметры клеточного цикла миелокариоцитов при различной патологии представлены в табл. 7.39.

Анализ цикла клеток костного мозга с целью выявления ДНК проводят для диагностики бластных кризов при лимфопролиферативных заболеваниях, дифференциальной диагностики анемий, а также для выявления патологии созревания и дифференцировки клеток костного мозга.

ДИАГНОСТИКА РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время к ревматическим заболеваниям относят большое число 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 — системная красная волчанка — СКВ, системная склеродермия, диффузный фасцит, дерматомиозит/полимиозит, болезнь Шегрена, 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) микрокристаллические 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 применяется целый комплекс показателей, часть из которых (общеклиническое исследование крови, СОЭ, общеклиническое исследование мочи, суставной жидкости, биохимические показатели, исследование иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинов, показателей системы комплемента и др.) рассмотрена в других главах книги. В данном разделе приведено диагностическое значение исследования антинуклеарных факторов, антител к ДНК, к антигенам RNP, Sm, SS-A(Ro), SS-B(La), к фосфолипидам, определение ревматоидного фактора, антител к стрептолизину-О, С-реактивного белка.

Исследование крови на клетки красной волчанки (LE-клетки)

LE-клетки в крови в норме отсутствуют.

Волчаночные клетки служат морфологическим проявлением иммунологического феномена, характерного для системной красной волчанки. Они образуются в результате фагоцитоза нейтрофильными лейкоцитами (реже моноцитами) ядер клеток, содержащих деполимеризованную ДНК. Фагоцитируемая субстанция представляет собой иммунный комплекс, состоящий из волчаночного фактора (антинуклеарный фактор — антитела класса IgG к ДНК-гистоновому комплексу), остатков ядра лейкоцитов и комплемента. Обнаружение LE-клеток — специфический симптом системной красной волчанки. Исследование необходимо проводить до начала кортикостероидной терапии. Отрицательный результат исследования не исключает возможность данного заболевания. LE-клетки обнаруживаются в раннем периоде болезни, а также при выраженном нефротическом синдроме и потере с мочой большого количества белка. Волчаночный фактор может содержаться в пунктате костного мозга, в белковых жидкостях (экссудаты, мочевого белка при поражениях почек). Частота обнаружения LE-клеток у больных острой системной красной волчанкой колеблется от 40 до 95 %. У больных системной красной волчанкой 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 — про-

гностически неблагоприятный признак. При улучшении состояния больного в процессе его лечения количество LE-клеток уменьшается, а иногда они и 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 для системной красной волчанки не имеют.

LE-феномен наблюдается, хотя и редко (до 10 % случаев), при плазмоцитоме, тяжелых поражениях печени, острых лейкозах, остром ревматизме, эритродермиях, милиарном туберкулезе, пернициозной анемии, при непереносимости антибиотиков — пенициллина и особенно апресолина (гидролизина), при узелковом периартериите, гемолитической анемии, тромбоцитопенической пурпуре. При этих заболеваниях единичные волчаночные клетки обнаруживаются непостоянно.

Титр антител к нуклеарным антигенам (антинуклеарный фактор) в сыворотке

У здоровых людей титр антител к нуклеарным антигенам в сыворотке менее 1:50.

Антинуклеарный фактор — антитела к цельному ядру. Это гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра. Определение антител к нуклеарным антигенам в сыворотке — тест на системные заболевания соединительной ткани. Определение антител к нуклеарным антигенам имеет большое значение для диагностики коллагенозов. При узелковом периартериите титр может увеличиваться до 1:100, при дерматомиозите — 1:500, при системной красной волчанке — 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 антител к нативной ДНК (чувствительность 38 %, специфичность 98 %). Корреляции между высотой титра и клиническим состоянием больного нет, однако выявление антител к нуклеарным антигенам служит диагностическим критерием и имеет важное патогенетическое значение. Антитела к нуклеарным антигенам высокоспецифичны для системной красной волчанки. Сохранение высокого уровня антител в течение длительного времени является неблагоприятным признаком. Снижение уровня предвещает ремиссию или (иногда) летальный исход.

При склеродермии частота выявления антител к нуклеарным антигенам составляет 60—80 %, однако титр их ниже, чем при СКВ. Между уровнем антинуклеарного фактора в крови и степенью тяжести заболевания не существует взаимосвязи. При ревматоидном артрите часто выделяют СКВ-подобные формы течения, поэтому довольно часто выявляются антитела к нуклеарным антигенам. При дерматомиозите антитела к ядерным антигенам в крови встречаются в 20—60 % случаев (титр до 1:500), при узелковом периартериите — в 17 % (1:100), при болезни Шегрена — в 56 % в сочетании с артритом и в 88 % случаев — при комбинации с синдромом Гужеро—Шегрена [Йегер Л., 1990]. При дискоидной красной волчанке антинуклеарный фактор выявляется у 50 % больных.

Кроме ревматических заболеваний, антитела к ядерным антигенам в крови обнаруживаются при хроническом активном гепатите (30—50 % наблюдений). Титр иногда достигает 1:1000. Аутоантитела к нуклеарным антигенам могут выявляться в крови при инфекционном мононуклеозе, острых и хронических лейкозах, приобретенной гемолитической анемии, болезни Вальденстрема, циррозе печени, билиарном циррозе печени, гепатитах, малярии, лепре, хронической почечной недостаточности, тромбоцитопениях, лимфопролиферативных заболеваниях, миастении и тимоммах.

Почти в 10 % случаев антинуклеарный фактор обнаруживается у здоровых людей, однако титр у них не превышает 1:50 (табл. 7.40).

k=0,9

Т а б л и ц а 7.40. Частота обнаружения антинуклеарных факторов при ревматических заболеваниях и у здоровых лиц [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997]

Заболевание	Частота, %	Титры
СКВ — активная форма	98—100	+++
Дискоидная красная волчанка	40	++, +++
Лекарственная волчанка	100	++
Системная склеродермия	70	++, +++
Синдром Шегрена	60	++, +++

Заболевание	Частота, %	Титры
Смешанное заболевание соединительной ткани	100	++, +++
Болезнь Рейно	60	++, +++
Ревматоидный артрит	40	+, ++
Ювенильный хронический артрит	20	+, ++
Полимиозит и дерматомиозит	30	+
Узелковый полиартериит	17	+
Здоровые:		
до 40 лет	3	+
после 40 лет	25	+

Антитела к двухспиральной ДНК (anti-dsDNA) в сыворотке

Уровень антител к двухспиральной ДНК в сыворотке в норме — менее 30 МЕ/мл; 30—40 МЕ/мл — пограничные значения.

Антитела к двухспиральной (нативной) ДНК высокоспецифичны для СКВ. Существует хорошая корреляция между активностью СКВ и уровнем антител к двухспиральной ДНК в сыворотке крови. Однократное повышенное определение антител к двухспиральной ДНК позволяет сделать диагностический, но не прогностический вывод. При исследовании уровня антител к ДНК в динамике отсутствие снижения его уровня или его нарастание является неблагоприятным прогностическим признаком. Снижение уровня предвещает ремиссию, а иногда летальный исход. Антитела могут исчезать при ремиссии заболевания. Частота выявления повышенного уровня антител к двухспиральной ДНК в сыворотке при различных формах СКВ представлена в табл. 7.41.

Т а б л и ц а 7.41. Частота выявления anti-dsDNA в сыворотке при различных формах СКВ [Tzioufas AG. 1987]

Заболевания	Частота выявления, %
СКВ	50—55
СКВ с активным заболеванием почек	89
СКВ с активными непочечными проявлениями	56
Неактивная СКВ	32
Ревматоидный артрит	0
Системная склеродермия	0

Антитела к односпиральной ДНК (anti-ssDNA) в сыворотке

Уровень антител к односпиральной ДНК в сыворотке в норме — менее 20 МЕ/мл; 20—30 МЕ/мл — пограничные значения.

Антитела к односпиральной ДНК обнаруживаются как при ревматических заболеваниях, так и при других соматических и инфекционных заболеваниях. Однако наибольшая частота выявления повышенного уровня этих антител наблюдается при СКВ и склеродермии, особенно при ее активных и злокачественных формах (табл. 7.42).

Т а б л и ц а 7.42. Частота выявления антител к односпиральной ДНК при СКВ [Ruffatti A., 1991]

Заболевания	Частота выявления, %
СКВ:	65
активная	78
неактивная	43
Ревматоидный артрит	35

Заболевания	Частота выявления, %
Системная склеродермия	50
Локализованная склеродермия	0
Здоровые	0

Антитела к экстрагированным ядерным антигенам (ENA-тест) в сыворотке

Уровень антител к экстрагированным ядерным антигенам в сыворотке в норме:

- к антигенам RNP/Sm — менее 20 МЕ/мл; 20—25 МЕ/мл — пограничные значения;
- к антигенам Sm — менее 20 МЕ/мл; 20—25 МЕ/мл — пограничные значения;
- к антигенам SS-A(Ro) — менее 20 МЕ/мл; 20—25 МЕ/мл — пограничные значения;
- к антигенам SS-B(La) — менее 20 МЕ/мл; 20—25 МЕ/мл — пограничные значения.

ENA-тест предназначен для количественного определения IgG-антител против экстрагируемых ядерных антигенов — RNP/Sm, Sm, SS-A(Ro) и SS-B(La) в сыворотке крови. Антитела к экстрагированным ядерным антигенам (ENA) представляют собой комплексы растворимых рибонуклеопротеидов. Антитела против различных ядерных антигенов являются весьма важным диагностическим признаком для мониторинга и диагностики различных ревматических заболеваний (табл. 7.43).

Таблица 7.43. Частота выявления антител к различным экстрагируемым ядерным антигенам [Йегер Л., 1990]

Тип антител	Заболевания	Частота, %
Sm	СКВ	10—40
PNP	СКВ	20—30
	Смешанные заболевания соединительной ткани	95—100
SS-A(Ro)	СКВ	15—33
	Системная склеродермия	60
	Неонатальная красная волчанка	100
	Синдром Шегрена	40—70
SS-B(La)	СКВ	10—15
	Системная склеродермия	25
	Синдром Шегрена	15—60

Антитела к антигенам RNP/Sm (антитела к белковым компонентам U_1 малого ядерного рибонуклеопротеида — U_1 РНК) обнаруживаются при смешанном заболевании соединительной ткани, реже при СКВ и других аутоиммунных ревматических заболеваниях. Уровень антител не коррелирует с активностью и развитием обострения. У больных СКВ, в сыворотке крови которых присутствуют антитела к Sm-антигенам, антитела к рибонуклеопротеиду не обнаруживаются.

Sm-антиген состоит из пяти малых ядерных РНК (U_1 , U_2 , U_4 , U_5 , U_6), ассоциированных с 11 или большим числом полипептидов (A¹, B¹/B², C, D, E, F, G). Антитела к антигенам Sm являются специфичными для СКВ и обнаруживаются у 30—40 % больных с данным заболеванием. Эти антитела весьма редко встречаются при других заболеваниях соединительной ткани, а если и выявляются, то указывают на сочетание заболеваний. Однако уровень антител к антигенам Sm не коррелирует с активностью и клиническими субтипами СКВ [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997].

SS-A(Ro)-антиген — полипептиды, образующие комплексы с Ro РНК (hY1, hY3 и hY5). Антитела к антигенам SS-A(Ro) наиболее часто обнаруживаются при синдроме Шегрена, болезни Шегрена и при СКВ. При СКВ продукция данных антител ассоциируется с определенным набором клинических проявлений и лабораторных нарушений: фотосенсибилизацией,

синдромом Шегрена, гиперпродукцией ревматоидного фактора. Присутствие этих антител в крови беременных увеличивает риск развития неонатального волчаночноподобного синдрома у новорожденных.

SS-B(La)-антиген — нуклеоцитоплазматический фосфопротеиновый комплекс с Ro малых ядерных РНК (Ro hY1-hY5), являющийся транскриптором РНК-полимеразы III. Антитела к антигенам SS-B(La) обнаруживаются при болезни и синдроме Шегрена. При СКВ антитела к SS-B(La)-антигенам чаще встречаются в начале болезни, развивающейся в пожилом возрасте, и ассоциируются с низкой частотой развития нефрита.

Ревматоидный фактор (РФ) в сыворотке

Уровень РФ в сыворотке при определении методом нефелометрии в норме — менее 14 МЕ/мл.

РФ — аутоантитела IgG, IgM или IgA, реагирующие с Fc-фрагментом IgG. Он образуется в результате стимуляции агрегированным модифицированным IgG или за счет воздействия экзогенного перекрестно реагирующего антигена при нарушении иммунорегуляции. Комплекс IgG+ревматоидный фактор не фагоцитируется, откладывается в периваскулярном пространстве, стимулируя клеточно-опосредованные цитотоксические реакции, что приводит к возникновению воспаления.

Наибольшее клиническое значение имеет определение РФ IgM, которое выполняют с помощью латекс-агглютинации (частицы латекса, нагруженные IgG человека) или реакции Ваалера—Розе (эритроциты барана, нагруженные IgG кролика). Реакция Ваалера—Розе — менее чувствительный, но более специфичный метод определения РФ при ревматоидном артрите. Для определения РФ используют также методы нефелометрии и иммуноферментный метод (позволяет определять РФ, относящийся к различным классам иммуноглобулинов — G, M, A).

Повышение уровня РФ в крови характерно для ревматоидного артрита (до 90 % больных); зависимости титра РФ от продолжительности заболевания не выявлено. Обнаружение РФ при наличии соответствующей клинической картины подтверждает диагноз ревматоидного артрита, но возможны его серонегативные формы. Повышение титра РФ определяется не ранее чем через 6—8 нед после клинических проявлений. Отрицательный результат исследования не всегда позволяет отвергнуть диагноз [McCarty D.J., Koopman W.J., 1993].

РФ может быть обнаружен в низких титрах при инфекционном мононуклеозе, острых воспалительных процессах, системной красной волчанке с поражением суставов, синдроме Шегрена, саркоидозе, гепатите (табл. 7.44).

Т а б л и ц а 7.44. Частота обнаружения РФ IgM при различных заболеваниях и у здоровых лиц [Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997]

Заболевание	Частота обнаружения, %
Ревматоидный артрит	50—90
СКВ	15—35
Синдром Шегрена	75—95
Полимиозит/дерматомиозит	5—10
Системная склеродермия	20—30
Смешанные заболевания соединительной ткани	
Инфекции:	
бактериальный эндокардит	25—50
туберкулез	8
сифилис	До 13
вирусные инфекции (краснуха, корь, грипп)	15—65
Болезни легких:	
саркоидоз	3—33
интерстициальный легочный фиброз	10—50
Первичный билиарный цирроз печени	45—70
Злокачественные новообразования	5—25
Здоровые:	
моложе 70 лет	5
старше 70 лет	10—25

Антистрептолизин-О (АСЛО) в сыворотке

Уровень АСЛО в сыворотке у взрослых в норме — менее 200 МЕ/мл; у детей — до 150 МЕ/мл.

АСЛО — антитела против стрептококкового гемолизина-О. АСЛО — маркер острой стрептококковой инфекции. Уровень 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 активность АСЛО снижается до нормы. Под влиянием проводимой терапии эти сроки могут сократиться. Отсутствие снижения активности антистрептолизина-О 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 повышение активности АСЛО не определяется [Семенкова Е.Н., 1988].

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 выявляются у 40—50 % бактерионосителей.

Увеличение титров АСЛО обнаруживается у половины больных острым гломерулонефритом, развивающимся после стрептококковой пиодермии.

Повышение уровня АСЛО характерно для ревматизма, острой стрептококковой инфекции: ангины, скарлатины, пиодермии, гнойных воспалительных процессов, хронического тонзиллита, острого нефрита, гломерулонефрита.

С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке

Содержание СРБ в сыворотке в норме — менее 5 мг/л.

СРБ определяется в сыворотке 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. СРБ усиливает подвижность лейкоцитов. Связываясь с Т-лимфоцитами, он влияет на их функциональную активность, инициируя реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза и связывания компонента. Повышение СРБ в крови начинается через 14—24 ч с момента начала воспаления и исчезает в ходе реконвалесценции. СРБ синтезируется в печени и состоит из 5 кольцевых субъединиц. В присутствии кальция СРБ связывает лиганды в полисахаридах микроорганизмов и вызывает их элиминацию. Важное диагностическое значение имеет количественное определение СРБ. Повышение концентрации СРБ является самым ранним признаком инфекции, а эффективная терапия проявляется снижением концентрации. Его уровень отражает интенсивность воспалительного процесса, и контроль за ним важен для мониторинга этих заболеваний. СРБ при воспалительном процессе может повышаться в 20 раз и более. При активном ревматическом процессе повышение СРБ обнаруживается 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 (маркер активности процесса), вместе с тем его определение не может помочь в дифференциальной диагностике между ревматоидным артритом и ревматическим полиартритом [McCarthy D.J., Koortan W.J., 1993]. Концентрация СРБ находится в прямой зависимости от активности анкилозирующего спондилита. При СКВ (особенно в случае отсутствия серозита) величина СРБ обычно не повышена.

При инфаркте миокарда СРБ повышается через 18—36 ч после начала заболевания, к 18—20-му дню снижается и к 30—40-му дню приходит к норме. При рецидивах инфаркта СРБ вновь повышается. При стенокардии он остается в пределах нормы [Медведев В.В., Волчек Ю.З., 1995].

СРБ является одним из опухолеиндуцируемых маркеров. Синтез его усиливается в ответ на появление в организме опухолей различных локализаций. Повышение уровня СРБ отме-

чается при раке легкого, 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.

Повышение уровня С-реактивного белка характерно для ревматизма, острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, эндокардита, ревматоидного артрита, туберкулеза, перитонита, инфаркта миокарда, состояний после тяжелых операций, злокачественных новообразований с метастазами, множественной миеломы.

ДИАГНОСТИКА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одним из вариантов ревматических заболеваний. Причины формирования аутоантител к фосфолипидам 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, ведет к активации XII фактора Хагемана свертывающей 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 антитромбина III и простациклина, оказывают непосредственное повреждающее действие на эндотелиальные клетки сосудов. Взаимодействие антител с фосфолипидами клеточных мембран приводит к конформационным и метаболическим изменениям в мембранах, нарушению функции клеток, стазу крови в капиллярах и венулах, тромбозу [Кулаков В.И., Голубев В.А., 1995]. Частота выявления АФС при различных состояниях представлена в табл. 7.45.

Т а б л и ц а 7.45. Частота обнаружения АФС при различных состояниях [Alarcon-Segovia D. et al., 1987]

Состояния	Частота обнаружения, %
Рецидивирующий венозный тромбоз	28—71
Привычный выкидыш	28—64
Поперечный миелит	50
Тромбоцитопения	27—33
Гемолитическая анемия	38
Артериальный тромбоз	25—31
Ливедо ретикулярис	25
Легочная гипертензия	20—40

Наиболее часто в клинике для диагностики АФС используют определение антикардиолипидных антител, антител к фосфолипидам и обнаружение волчаночного антикоагулянта.

R.A. Asherson's в 1988 г. предложил клинические и лабораторные критерии диагностики АФС, которые представлены в табл. 7.46.

Т а б л и ц а 7.46. Клинические и лабораторные критерии диагностики АФС

Критерии	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	Привычные потери плода Венозный тромбоз Артериальная окклюзия Тромбоцитопения
Лабораторные	Антикардиолипидные антитела класса IgG (умеренный или высокий уровень) Антикардиолипидные антитела класса IgM (умеренный или высокий уровень) Позитивный волчаночный антикоагулянт

Критерии	Клинические и лабораторные признаки
Условия постановки диагноза АФС	Пациенты с АФС должны иметь не менее одного клинического и одного лабораторного признака Антифосфолипидные тесты должны быть позитивными не менее 2 раз в течение 3 мес В течение последующих 5 лет рекомендуется проверка на развитие СКВ или другие аутоиммунные заболевания

Антикардиолипидные антитела в сыворотке

Уровень антикардиолипидных антител в сыворотке в норме: IgG — менее 19 МЕ/мл; IgA — менее 15 МЕ/мл; IgM — менее 10 МЕ/мл.

Антикардиолипидные антитела — это антитела к фосфолипидам (кардиолипину) клеточных мембран, основной показатель наличия антифосфолипидного синдрома у больных. Антитела к кардиолипину являются основной фракцией антител к фосфолипидам. Определенный уровень аутоантител к кардиолипину присутствует в крови и здоровых людей, но при повышении этого уровня появляется качественно новая реакция в системе гемостаза. Эти антитела направлены к тромбоцитам и эндотелию сосудов и, вызывая их разрушение, ведут к тромбозам и тромбозам.

Нарастание уровня антител является чувствительным и специфическим лабораторным тестом, характеризующим риск возникновения тромботических осложнений. Больные, у которых обнаружен повышенный уровень антител к кардиолипину, относятся к группе риска по возникновению тромбозов при различных заболеваниях. При беременности из-за тромбозов эмбриональных повреждений трофобласта и плаценты возможны гибель плода, выкидыш, отслойка плаценты, гипотрофия и гипоксия плода. В США частота выявления аутоантител к фосфолипидам у населения составляет 5 %. Если его обнаруживают в крови у беременных, то без лечения у 95 % наблюдается выкидыш и/или гибель плода. В нашей стране частота обнаружения антикардиолипидных антител у пациенток с привычным невынашиванием составляет 27,5—31 %, причем практически у всех выявляется вирусоносительство [Кулаков В.И., Голубев В.А., 1995].

При диагностике АФС определяют антитела класса IgG, IgA и IgM. При АФС чаще встречаются антитела к кардиолипину класса IgG и IgA, чем класса IgM (табл. 7.47).

Т а б л и ц а 7.47. Частота выявления классов антител к кардиолипину при СКВ [Silveria L.H., 1992]

Антитела	Частота выявления, %
IgG	39—44
IgA	17—57
IgM	5—33

Антитела IgM наиболее быстро (их уровень снижается) реагируют на эффективное лечение АФС. Низкие уровни антикардиолипидных антител IgM могут быть обнаружены при ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, лекарственно-индуцированной красной волчанке, болезни Лайма и сифилисе.

Антикардиолипидные антитела появляются при следующих заболеваниях: тромбоцитопении, гемолитической анемии, аутоиммунных заболеваниях, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, ревматизме, узелковом периартериите, инфаркте миокарда, инсульте, нестабильной стенокардии, инфекциях (туберкулез, лепра, стафилококковая, стрептококковая инфекции, корь, мононуклеоз, краснуха, СПИД), артериальной гипертензии, облитерирующем эндартериите, системном атеросклерозе, угрозе развития тромботических осложнений, акушерской патологии с развитием АФС.

Волчаночный антикоагулянт в плазме

Уровень волчаночного антикоагулянта в плазме в норме составляет 0,8—1,2 усл. ед.

Волчаночный антикоагулянт (ВА) относится к иммуноглобулинам класса G и представляет собой антитела против отрицательно заряженных фосфолипидов [Баркаган З.С., 1988]. 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, коагуляционных тестов со змеиным ядом, времени рекальцификации и в меньшей степени протромбинового времени при всех других нормальных показателях коагулограммы. ВА обычно обнаруживают по удлинению у больных АЧТВ, при этом они не имеют выраженных проявлений кровоточивости, в то же время у 30 % из них может развиваться тромбоз, т.е. имеется парадоксальная реакция — удлинение АЧТВ и развитие тромбоза. Механизм развития тромбоза у больных с ВА в настоящее время точно не установлен, однако известно, что антифосфолипидные антитела снижают продукцию простаглицина эндотелиальными клетками за счет ингибирования фосфооридазы А₂ 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 СПИДом (у 20—50 % больных), у женщин с привычными выкидышами и внутриутробной гибелью плода, у больных с осложнениями лекарственной терапии. Около 25—30 % пациентов с ВА имеют тромбоэмболии. Эпизоды церебральной ишемии могут быть результатом кардиоэмболии, развивающейся у пациентов с циркулирующим в крови ВА. ВА и антикардиолипиновые антитела обнаруживаются одновременно у 70 % больных с АФС [Triplet D.A., Brandt J.T., 1991]. При СКВ ВА выявляется у 34—44 % больных [Love P.E., Santoro S.A., 1990], а среди больных, длительно получающих фенотиазин, — у 32 %. У пациентов с ВА в крови часто отмечаются ложноположительные результаты при исследовании на сифилис. Частота выявления ВА лучше коррелирует с тромбозами у больных, чем частота выявления антикардиолипиновых антител.

В некоторых случаях заболевания клапанов сердца, имеющие тенденцию к тромбозам и тромбоэмболиям, связаны с наличием ВА и антикардиолипиновых антител в крови больного и могут быть причиной деформаций клапанов ревматического типа и тяжелых поражений клапанов (растяжение слоев клапана тромбом).

При оценке полученных результатов исследования на ВА 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; если результат равен 1,5—2,0 усл. ед., то ВА обнаруживается в умеренном количестве и вероятность развития тромбоза значительно возрастает; если более 2,0 усл. ед., то ВА имеется в большом количестве и вероятность возникновения тромбоза у больного очень велика.

Определение ВА и антикардиолипиновых антител показано всем пациентам, подверженным явлениям гиперкоагуляции (церебральный тромбоз, некроз кожи, связанный с приемом кумарина и др.), даже если АЧТВ у них не удлинено.

При назначении исследования на ВА необходимо отменить больному прием гепарина за 2 дня и кумариновые препараты за 2 нед до взятия крови, так как присутствие этих препаратов в крови может давать ложноположительные результаты.

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аутоиммунными принято считать те заболевания, в основе которых лежит иммунная реакция на собственные (аутологичные) антигены тканей и органов. Находящиеся в нормальном количестве естественные аутоантитела, обычно IgM-класса, не вызывают патологических процессов, а стимулируют регенерацию тканей. Для иммунной аутоагрессии необходимо не только увеличение их количества, но и качественные изменения — усиление антигенной специфичности, повышение авидности и т.д. Эти антитела, по-видимому, синтезируются CD5 В-лимфоцитами.

Заболевание является аутоиммунным, когда в основе его этиологии лежат нарушения иммунологической реактивности, проявляющиеся замедленными и немедленными реакциями, направленными против собственных антигенов.

Т а б л и ц а 7.48. Патогенетическая классификация аутоиммунных эндокринопатий
[Лукияничков В.С. и др., 1995]

Иммуноэндокринный синдром	Иммунопатологический механизм
А. Первичные аутоиммунные эндокринопатии с морфологическими последствиями аутоагрессии	
Инсулинзависимый сахарный диабет	Лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация островков Лангерганса (инсулит) с уменьшением числа β-клеток или с их полным исчезновением; циркулирующие аутоантитела к β-клеткам; циркулирующие иммунные комплексы
Аутоиммунный тиреоидит	Лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация щитовидной железы с исходом в склерозирование; циркулирующие аутоантитела к тиреоидным антигенам; циркулирующие иммунные комплексы
Аддисонова болезнь	Аутоиммунная деструкция (склерозирование) коркового вещества надпочечников; циркулирующие аутоантитела к стероидсекретирующим клеткам
Идиопатический гипогонадизм	Аутоиммунная деструкция (склерозирование) гонад; циркулирующие аутоантитела к стероидсекретирующим и гаметопродуцирующим клеткам
Гипоталамические и гипоталамо-гипофизарные синдромы	Аутоиммунная деструкция различных гипоталамических и аденогипофизарных структур с парциальным или тотальным гипопитуитаризмом
Аутоиммунный полиэндокринный синдром	Аутоиммунная деструкция нескольких эндокринных и неэндо-кринных органов и тканей
Б. Первичные аутоиммунные эндокринопатии с функциональными нарушениями эндокринных желез	
Диффузный токсический зоб	Циркулирующие тиреостимулирующие аутоантитела к ТТГ-рецепторам с гиперплазией и гиперфункцией щитовидной железы
Идиопатический гипотиреоз	Циркулирующие аутоантитела к ТТГ-рецепторам с функциональной блокадой и атрофией тиреоцитов
Идиопатический гипопаратиреоз	Циркулирующие аутоантитела к ПТГ-рецепторам, блокирующие действие паратормона
Некоторые формы вторичного сахарного диабета	Циркулирующие аутоантитела к инсулиновым рецепторам, блокирующие действие инсулина
Спонтанно гипогликемические пароксизмы при вторичном сахарном диабете	Циркулирующие аутоантитела к инсулиновым рецепторам с эпизодами спонтанного освобождения последних от связи с антителами на фоне реактивной гиперинсулинемии
Вторичная аменорея	Циркулирующие аутоантитела к ФСГ-рецепторам, блокирующие действие ФСГ
В. Вторичные обменно-эндокринные синдромы на фоне системной или реактивной иммунопатологии	
Гиперкальциемия при плазмцитоме	Костнорезорбтивное и кальциймобилизующее действие медиаторов иммунных реакций
Гиперкальциемия при болезни Педжета и синдроме Бамбергера—Мари	Дисфункция костных клеток, вызванная гуморальными субстанциями из поврежденных иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления
Подострый тиреоидит с транзиторным гипертиреозом	Аутоиммунная деструкция тиреоцитов в результате индуцированного вирусом изменения их антигенной структуры
Послеродовой аутоиммунный тиреоидит	Индуцированная беременностью аутоиммунная атака тиреоцитов по типу тиреоидита де Кервена
Галакторея-аменорея при первичном гипотиреозе	Аутоиммунная деструкция или блокада щитовидной железы с реактивной гиперсекрецией тиролиберина и пролактина

Можно выделить особый тип аутоиммунных реакций — антирецепторные, когда антитела блокируют или связывают клеточные рецепторы, что вызывает усиление или подавление функции клетки — тиреоидиты, заболевания поджелудочной железы.

Критерии аутоиммунных болезней были сформулированы в 1961 г. L. Witebsky. Они включают наличие аутоантител или сенсibilизированных лимфоцитов во всех случаях заболевания, хотя бы на некоторых его стадиях. В большом перечне болезней и синдромов меж-

дународной классификации болезней значительное место занимают состояния, при которых ведущим причинным фактором и первичным механизмом их развития являются иммуногенетические особенности больного и аутоиммунные нарушения. Выявление этих нарушений крайне важно с практической точки зрения — возможности их коррекции.

Наиболее раскрыты и изучены причины многих эндокринопатий, в основе которых лежат аутоиммунные процессы. Выявление в крови больного аутоантител при различных эндокринопатиях существенным образом расширяет представление клинициста о патогенезе заболевания, позволяет еще в доклинической стадии заболевания проводить целенаправленную иммунокорректирующую терапию. О роли и значении аутоиммунных процессов в эндокринной патологии говорит приведенная выше классификация (см. табл. 7.48).

В патогенезе аутоиммунных эндокринопатий выделяют предрасполагающие, инициирующие и способствующие факторы. Появление аутоантител в крови больного является только следствием перечисленных причин. В клинической практике к эндокринопатиям, в патогенезе которых аутоиммунные процессы играют важную роль, относятся заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, недостаточность надпочечников.

Рациональное использование определения аутоантител для диагностики аутоиммунных заболеваний представлено в табл. 7.49.

Т а б л и ц а 7.49. Определение аутоантител для диагностики ревматических и аутоиммунных заболеваний

Заболевание	Вид антител									
	к кардиоли- пину	к dsДНК	к ssДНК	к Sm/RNP	к Sm	к SS-A(Ro)	к SS-B(La)	ревматоид- ный фактор	к тиреогло- булину	к тиреод- ной перок- сидазе
СКВ	+	+	+	+	+	+	+	+		
КВ беременных	+									
КВ новорожденных						+	+			
Подострая кожная волчанка						+				
Синдром Шегрена						+	+			
Склеродермия			+					+		
Ревматоидный артрит			+					+		
Полимиозит/дерматомиозит						+		+		
Тиреоидит Хашимото									+	+
Болезнь Грейвса									+	+
АФС	+									

Диагностика аутоиммунных заболеваний 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 антитиреоидных антител. В настоящее время в диагностике используют определение:

- 1) тиреоидмикросомальных аутоантител;
- 2) антител к тиреоглобулину;
- 3) аутоантител к тиреопероксидазе.
- 4) аутоантител к рецепторам щитовидной железы.

Тиреоидмикросомальные аутоантитела в сыворотке

У здоровых людей антитела не выявляются.

Определение антител к микросомальной фракции щитовидной железы используется для диагностики аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза, при которых уровень антител в

крови повышается. Антитела 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 антител снижается, но не восстанавливается до нормы из-за нарушения иммунорегуляции. При тиреоидите могут образовываться активирующие антитела, усиливающие функцию железы путем блокировки тиреотропных рецепторов. Их фиксация на ТТГ-рецепторах вызывает клеточную активацию, выходящую из-под контроля, что приводит к гипертиреозу.

Тиреоидмикросомальные аутоантитела появляются при следующих заболеваниях: тиреоидите Хашимото, гипотиреозе, базедовой болезни, раке щитовидной железы, тиреотоксикозе, после хирургического лечения щитовидной железы, после приема препаратов радиоактивного йода, пернициозной анемии, синдроме Шмидта, коллагенозах.

Аутоантитела к тиреоглобулину в сыворотке

Уровень аутоантител к тиреоглобулину в сыворотке в норме — 0—51 МЕ/мл.

Аутоантитела к тиреоглобулину в сыворотке — это антитела к предшественнику гормонов щитовидной железы. Они связывают тиреоглобулин, нарушая синтез гормонов и вызывая тем самым гипотиреоз.

Определение антител к тиреоглобулину проводится для оценки выраженности аутоиммунных реакций при заболеваниях щитовидной железы. Повышение их уровня выявляется 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 отдифференцировать больных с эутиреодным состоянием и больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса. У больных тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса уровень антител к тиреоглобулину >70 МЕ/мл встречается у 85 % и 62 % больных соответственно. Специфичность этой границы для этих заболеваний составляет 97 % [Gerchard W., Keller H., 1986].

Антитела к тиреоглобулину обнаруживаются у больных раком щитовидной железы при наличии регионарных метастазов.

Аутоантитела к тиреоидпероксидазе в сыворотке

Уровень аутоантител к тиреоидпероксидазе в сыворотке в норме — 0—18,0 МЕ/мл.

Тиреоидпероксидаза — гликопротеид — фермент, прочно связан 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 преобладает тетраiodтиронин (Т4).

Определение уровня аутоантител к тиреоидпероксидазе используется как маркер заболеваний щитовидной железы, вызванных аутоиммунными процессами. Уровень антител в крови всегда повышен при тиреоидите Хашимото, болезни Грейвса и идиопатической микседеме. Определение уровня аутоантител к тиреоидпероксидазе в сыворотке крови может быть использовано как показатель риска развития послеродового тиреоидита.

При тиреоидите Хашимото в результате разрушения аутоантителами тиреоидпероксидазы в фолликулах щитовидной железы нарушается обмен йода (его окисление до «активного» йода), что приводит к низкому содержанию йода в тиреоглобулине. Функция щитовидной железы снижается в основном за счет снижения секреции Т4.

При оценке полученных результатов исследования необходимо учитывать так называемую «пограничную» линию, которая составляет 18 МЕ/мл и используется для того, чтобы отдифференцировать больных с эутиреодным состоянием и больных с тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса. У больных тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса уровень антител к тиреоидпероксидазе >18 МЕ/мл встречается у 98 % и 83 % больных соответственно. Специфичность этой границы для этих заболеваний составляет 98 % [Gerchard W., Keller H., 1986].

Аутоантитела к ТТГ-рецепторам в сыворотке

Уровень аутоантител к ТТГ-рецепторам в сыворотке в норме составляет до 11 ЕД/л.

Рецепторы тиреотропного гормона — мембранные структуры тиреоцитов (и, возможно, клеток других органов и тканей). Они специфически связывают ТТГ гипофиза и обеспечивают реализацию его биологического действия. Причиной развития диффузного токсического зоба (болезнь Грейвса) считается появление в крови больных особых иммуноглобулинов — аутоантител, специфически конкурирующих с ТТГ за связывание с рецепторами тиреоцитов и способных оказывать на щитовидную железу стимулирующее влияние, аналогичное ТТГ. Выявление высокого уровня аутоантител к ТТГ-рецепторам в крови больных с болезнью Грейвса является прогностическим предвестником рецидива заболевания (чувствительность 85 % и специфичность 80 %). Фетоплацентарный перенос этих антител является одной из причин врожденного гипертиреоза у новорожденных, если мать страдает болезнью Грейвса. Аутоантитела к ТТГ-рецепторам в повышенных количествах могут быть обнаружены у больных с зобом Хашимото, при подостром тиреоидите [Ткачева Г.А. и др., 1983]. Уровень аутоантител прогрессивно снижается при медикаментозном лечении этих заболеваний или после тиреоидэктомии, что может быть использовано для контроля за эффективностью проводимого лечения.

Диагностика аутоиммунных повреждений поджелудочной железы

В настоящее время инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД) рассматривается как аутоиммунное заболевание с деструкцией β -клеток островков поджелудочной железы, развивающееся под действием факторов окружающей среды при генетической предрасположенности. При ИЗСД в крови больного можно выявить различные виды антител: к цитоплазме и поверхности островковых клеток, карбоксипептидазе, проинсулину, белковым транспортерам глюкозы и др. К индукторам аутоиммунного процесса при ИЗСД относятся вирусы Коксаки В, эпидемического паротита, энцефаломиелита, краснухи и др. Для подтверждения аутоиммунного характера повреждения β -клеток поджелудочной железы в клинической практике наибольшее распространение получили методы определения аутоантител к антигенам островковых клеток. Помимо аутоантител к цитоплазме и поверхности островковых клеток, при ИЗСД обнаруживаются антинуклеарные антитела к односпиральной ДНК и двухспиральной ДНК у 87 и 48 % больных соответственно [Huang S.V. et al., 1981].

Аутоантитела к антигенам островковых клеток в сыворотке

Обнаружение аутоантител к антигенам островковых клеток имеет наибольшее прогностическое значение в развитии ИЗСД. Они появляются за 1—8 лет до клинической манифестации сахарного диабета. Их выявление позволяет клиницисту ставить диагноз преддиабета, подбирать диету и проводить иммунокорректирующую терапию. Проведение такой терапии играет чрезвычайно важную роль, так как клинические симптомы инсулиновой недостаточности в виде гипергликемии и связанные с ней жалобы возникают при поражении 80—90 % инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы, и возможности проведения иммунокорректирующей терапии в этот период заболевания ограничены. Высокий уровень аутоантител к антигенам островковых клеток в доклинический период и в начале клинического периода заболевания постепенно снижается в течение нескольких лет, вплоть до полного исчезновения. Применение в лечении ИЗСД иммунодепрессантов также приводит к снижению уровня аутоантител. В зависимости от иммунологических особенностей ИЗСД выделяют тип А1, при котором частота обнаружения аутоантител после развития клинической картины достигает 90 %, а через год снижается до 20 %, и тип В1, когда длительная персистенция аутоантител наблюдается за несколько месяцев или лет до появления клинических симптомов диабета и сохраняется длительное время.

Антитела IgG к инсулину в сыворотке

Для выявления аутоантител класса IgG к инсулину в сыворотке используется иммуноферментный метод. Длительная инсулинотерапия обычно вызывает увеличение количества циркулирующих антител к вводимому препарату инсулина у больных ИЗСД. Антитела к инсулину в крови больных являются причиной инсулинорезистентности, которая зависит от количества и концентрации антител. У большинства больных высокий уровень антител к гормону оказывает существенное влияние на фармакокинетику вводимого инсулина. Уровень выявляемых в крови антител к инсулину является важным диагностическим параметром, позволяющим лечащему врачу проводить коррекцию инсулинотерапии и целенаправленное иммуносупрессивное лечение. Антитела к инсулину могут обнаруживаться в крови больных, леченных не только инсулином, но и пероральными антидиабетическими препаратами группы сульфонилмочевины, в частности букарбаном, глибенкламидом [Халилова И.С. и др., 1993].

Титр антител к инсулину может быть повышен у больных с впервые выявленным сахарным диабетом (т.е. не леченных инсулином). Это связано с гиперинсулинемией в начальной стадии заболевания и реакцией иммунной системы. Поэтому определение антител к инсулину может быть использовано для диагностики начальных стадий диабета, его дебюта, стертых и атипичных форм.

Диагностика аутоиммунных повреждений надпочечников

В случае идиопатической формы болезни Аддисона очень важным является обнаружение надпочечниковых аутоантител. Выявление аутоантител даже при нормальном уровне кортизола, альдостерона и повышенном АКТГ в крови свидетельствует о скрытой надпочечниковой недостаточности. Своевременное обнаружение надпочечниковых аутоантител способствует ранней диагностике нарушений функции коры надпочечников. При аутоиммунном генезе болезни Аддисона часто сочетается с симптомами других заболеваний аутоиммунного генеза, таких как аутоиммунный гипотиреоз, гипопаратиреоз, сахарный диабет, гипопункция яичников, заболевания желудочно-кишечного тракта. Возможны случаи развития надпочечниковой недостаточности при наличии антител к рецепторам АКТГ.

Антитела к надпочечникам в сыворотке

Антитела к надпочечникам направлены против микросомальных структур клеток коры надпочечников. Они принадлежат к иммуноглобулинам класса М, обладают органоспецифичностью и чаще встречаются у женщин. Определение антител в сыворотке используется для установления патогенетических механизмов развития первичной атрофии надпочечников. Антитела выявляются у 40—50 % больных болезнью Аддисона [Тиц Н., 1997]. С течением времени уровень антител при болезни Аддисона может изменяться, т.е. они могут исчезать.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ

К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки, которые обеспечивают ее автономность, агрессивность роста, способность к метастазированию. Анормальная экспрессия генома — один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, антигенов и гормонов. Известен широкий спектр маркеров при различных локализациях рака, однако лишь единичные могут в какой-то мере соответствовать понятию «идеальный маркер».

Диагностическая значимость опухолевого маркера зависит от его чувствительности и специфичности. Пока не существует опухолевых маркеров, отвечающих определению идеальных, т.е. маркеров с почти 100 % специфичностью (не обнаруживаемых при доброкачест-

венных заболеваниях и у здоровых людей) и 100 % чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли). При исследовании онкомаркеров большое значение имеет такое понятие, как Cut-off (отсекающий уровень). Cut-off представляет собой допускаемую верхнюю границу концентрации опухолевого маркера у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными опухолями. Cut-off не имеет фиксированного значения и может изменяться в соответствии с назначением теста. Если ставится задача выявить как можно больше пациентов с опухолями, Cut-off должен быть установлен на низком уровне для увеличения чувствительности, ценой неизбежного увеличения процента ложноположительных результатов (уменьшения специфичности). Если необходимо увеличить вероятность соответствия положительного результата теста наличию опухоли, Cut-off следует установить на высоком уровне для увеличения специфичности за счет увеличения процента ложноположительных результатов (уменьшения чувствительности).

Для большинства онкомаркеров установлены унифицированные значения Cut-off, которых придерживаются наиболее авторитетные исследователи и производители соответствующих реагентов.

В данном разделе будут изложены клиническая значимость и оценка результатов исследований основной группы онкомаркеров, применяемых в клинической практике. Описание таких онкомаркеров, как простатическая фракция кислой фосфатазы, ферритин, см. в главе 4 «Биохимические исследования», а онкомаркеры тиреоглобулин, кальцитонин, паратгормон, инсулин, гастрин и др. будут рассмотрены в главе 9 «Гормональные исследования».

Альфа-фетопrotein (АФП) в сыворотке

Содержание АФП в сыворотке в норме у взрослых — до 10 МЕ/мл; у беременных с 8 нед его содержание повышается и составляет во II—III триместре 28—120 МЕ/мл; у новорожденных в первые сутки жизни — до 100 МЕ/мл.

АФП — онкомаркер, гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. Время полужизни 7 сут. АФП как онкомаркер имеет следующее клиническое применение: во-первых, для выявления и мониторинга первичной гепатоцеллюлярной карциномы, которая возникает, как правило, в цирротической печени; во-вторых, для выявления тератобластомы яичка и, в-третьих, для оценки эффективности терапии этих заболеваний. Повышение уровня АФП при гепатоцеллюлярном раке печени у 50 % больных выявляется на 1—3 мес раньше, чем появляются клинические признаки заболевания. Уровень АФП при первичной карциноме печени более 15 МЕ/мл выявляется 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 уровень АФП более 15 МЕ/мл обнаруживается в 9 % случаев, 15—100 МЕ/мл — в 7 %, 100—1000 МЕ/мл — в 2 % случаев [Lamertz R. et al., 1991].

Уровень АФП в крови не коррелирует с массой опухоли менее 2 кг, однако при опухолях больше 5 кг отмечается 100 % корреляция. Содержание АФП хорошо коррелирует с ответом на химиотерапевтическое лечение гепатомы, значительное снижение свидетельствует о терапевтической эффективности. Однако в связи с тем, что полный эффект химиотерапии, как правило, отсутствует, нормализации уровня АФП в крови больных не наблюдается. Удаление гепатомы сопровождается резким уменьшением содержания АФП в крови, персистирующее его увеличение говорит о нерадикальности хирургического лечения.

Повышенный уровень АФП определяется также у 9 % пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и колоректальной карциноме, при гепатитах различной этиологии (повышение при этом носит временный характер).

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 группе высокого риска (цирроз печени, гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина);
- для пренатальной диагностики (пороки развития нервного канала, синдром Дауна у плода);
- для оценки степени зрелости плода.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) в сыворотке

Содержание РЭА в сыворотке в норме составляет 0—5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом — 7—10 нг/мл; у курящих — 5—10 нг/мл.

РЭА — гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте. На уровень РЭА влияют курение и в меньшей степени прием алкоголя. Небольшое повышение уровня РЭА наблюдается у 20—50 % больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. 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 7,0 нг/мл;
- раке печени — 33 % при концентрации более 7,0 нг/мл;
- раке молочной железы — 28 % при концентрации более 4,2 нг/мл;
- раке желудка — 27 % при концентрации более 7,0 нг/мл;
- раке легких — 22 % при концентрации более 7,4 нг/мл.

Уровень 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 нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост имеет выраженный характер.

Повышенный уровень РЭА может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляют соответственно 63,3 и 81,7 %. Однако содержание РЭА увеличивается у части больных при панкреатите, что снижает ценность использования этого маркера при раке поджелудочной железы.

Повышенный уровень РЭА выявляется у 30—50 % больных раком молочной железы, у 33—36 % больных раком легкого. Уровень РЭА может повыситься при хронических заболеваниях легких, аутоиммунных заболеваниях, но после выздоровления этот уровень нормализуется.

Содержание РЭА в сыворотке:

- ▲ мониторинг течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл — диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации);
- ▲ мониторинг опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, опухолей молочной железы;
- ▲ ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака;
- ▲ мониторинг в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

Карбогидратный антиген СА-19-9 в сыворотке

Содержание СА-19-9 в сыворотке в норме — до 37 МЕ/мл.

СА-19-9 — гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, легких. СА-19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение концентрации СА-19-9 может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (до 100 и даже 500 МЕ/мл), при муковисцидозе. Как онкомаркер СА-19-9 имеет чувствительность 82 % в случае карциномы поджелудочной железы. Не обнаружено корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли. Вместе с тем его уровень выше 10 000 МЕ/мл свидетельствует о наличии отдаленных метастазов. Исследование уровня СА-19-9 в динамике дает 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 от 50 до 75 % при гепатобилиарной карциноме. В настоящее время СА-19-9 является вторым по значимости маркером (после РЭА) для диагнос-

тики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42—62 % больных раком желудка. Чувствительность СА-19-9 составляет:

- у больных раком поджелудочной железы — 82 % при Cut-off более 80 МЕ/мл;
- у больных раком печени — 76 % при Cut-off более 80 МЕ/мл;
- у больных раком желудка — 29 % при Cut-off более 100 МЕ/мл;
- у больных колоректальным раком — 25 % при Cut-off более 80 МЕ/мл [Staab H.J., 1986].

Определение содержания СА-19-9 в сыворотке применяют:

- для диагностики и мониторинга лечения рака поджелудочной железы;
- для раннего обнаружения метастазирования опухоли поджелудочной железы;
- для мониторинга рака толстой кишки, желудка, желчного пузыря и желчных протоков.

Муциноподобный ассоциированный антиген (МСА) в сыворотке

Содержание МСА в сыворотке в норме составляет до 11 МЕ/мл.

МСА — опухолеассоциированный антиген, присутствующий в клетках молочной железы. Представляет собой сывороточный муцин-гликопротеид. Концентрация МСА в сыворотке увеличивается при раке молочной железы и у 20 % больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы. МСА применяют для мониторинга течения карциномы молочной железы. При уровне Cut-off 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 маркерами чувствительность не повышается. Исследование МСА применяют для мониторинга эффективности оперативного, химио- и лучевого лечения рака молочной железы.

Содержание МСА в сыворотке:

- ▲ мониторинг больных раком молочной железы;
- ▲ диагностика отдаленных метастазов рака молочной железы.

Раковый антиген СА-125 в сыворотке

Содержание СА-125 в сыворотке в норме у здоровых лиц составляет до 35 МЕ/мл; при беременности сроком 1—2 нед — до 100 МЕ/мл.

СА-125 — гликопротеин, присутствующий в серозных оболочках и тканях. Концентрация антигена повышается при заболеваниях этих тканей, беременности и менструации. Значительное увеличение уровня СА-125 в крови наблюдается иногда при различных доброкачественных гинекологических опухолях, а также при воспалительных процессах, вовлекающих придатки. Незначительный подъем уровня этого маркера выявляется также в I триместре беременности, при различных аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени. Применяют главным образом для мониторинга рака яичников и диагностики его рецидивов. При уровне Cut-off 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]. Регрессия опухоли или удаление ее хирургическим путем сопровождается уменьшением содержания СА-125 в крови. СА-125 коррелирует с ремиссией заболевания при химио- и химиолучевом лечении. Повышение уровня СА-125 в крови связано с прогрессированием опухолевого процесса.

Опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома бронхов и карцинома молочной железы могут также в некоторых случаях быть причиной значительного подъема уровня СА-125.

Определение содержания СА-125 в сыворотке применяют:

- ▲ для диагностики рецидивов рака яичника;
- ▲ для мониторинга лечения и контроль течения рака яичников;
- ▲ для диагностики новообразований родовых путей, брюшины, плевры;
- ▲ для диагностики серозного выпота в полости (перитонит, плеврит);
- ▲ для диагностики эндометриоза.

Карбогидратный антиген СА-72-4 в сыворотке

Содержание СА-72-4 в сыворотке в норме у здоровых лиц составляет 0—4,0 МЕ/мл.

СА-72-4 — муциноподобный опухолеассоциированный антиген метастазирующих опухолевых клеток. Повышение его концентрации характерно для рака желудка, яичников и легких. Особенно высокая концентрация в крови определяется при карциноме желудка. При уровне Cut-off 3 МЕ/мл СА-72-4 имеет специфичность 100 % и предельную чувствительность 48 % для карциномы желудка при дифференциации ее с доброкачественными желудочно-кишечными заболеваниями [Mann K., 1988]. СА-72-4 является полезным маркером для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при карциноме желудка. Определение СА-72-4 имеет особое значение при слизистобразующей карциноме яичника. Повышенный уровень СА-72-4 изредка обнаруживается при доброкачественных и воспалительных процессах.

Определение содержания СА-72-4 в сыворотке применяют:

- ▲ для мониторинга бронхогенного немелкоклеточного рака легкого;
- ▲ для мониторинга лечения и контроль течения рака желудка;
- ▲ для диагностики рецидивов рака желудка;
- ▲ для мониторинга лечения и контроль течения муцинозного рака яичника.

Раковый антиген СА-15-3 в сыворотке

Содержание СА-15-3 в сыворотке в норме у здоровых лиц составляет до 27 МЕ/мл; в III триместре беременности — до 40 МЕ/мл.

СА-15-3 — антиген 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 к карциноме молочной железы в сравнении с ее доброкачественными заболеваниями. Лишь иногда выявляется небольшое повышение маркера (до 50 МЕ/мл) у больных циррозом печени. СА-15-3 главным образом используют для мониторинга течения заболевания и эффективности лечения рака молочной железы [Stieber P. et al., 1988]. При прочих опухолях (карцинома яичников, шейки матки и эндометрия) повышение уровня маркера наблюдается только на поздних стадиях развития.

Определение концентрации СА-15-3 используют для мониторинга лечения и диагностики рецидивов рака молочной железы и легких.

Бета-хорионический гонадотропин (β -ХГ) в сыворотке

Содержание β -ХГ в сыворотке в норме: у взрослых — до 5 МЕд/л; при беременности 7—10 дней — более 15 МЕд/л, 30 дней — 100—5000 МЕд/л, 10 нед — 50 000—140 000 МЕд/л, 16 нед — 10 000—50 000 МЕд/л.

β -ХГ — гликопротеид, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности. Он поддерживает активность и существование желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение β -ХГ в сыворотке служит методом ранней диагностики беременности и патологии ее 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 уровня β -ХГ является признаком наличия злокачественной опухоли. Заболевания и состояния, при которых изменяется уровень β -ХГ в крови, представлены в табл. 7.50.

Чувствительность определения уровня β -ХГ в крови при карциноме яичника и плаценте — 100 %, при хорионаденоме — 97 %, при несеминоматозных герминомах — 48—86 %, при семиноме — 7—14 %. Повышенный уровень β -ХГ наблюдается у 100 % больных с опухолями трофобласта и у 70 % больных с несеминоматозными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотрофобласта. Опухоль, содержащая 10^4 — 10^5 трофобластических клеток, продуцирует 1 МЕд/л β -ХГ, определяемого в крови или моче [Стрижаков А.Н., Баев О.Р., 1995]. Снижение уровня β -ХГ при лечении трофобластических опухолей может служить критерием эффективности терапии и благоприятного прогноза, поскольку подавляется рост наиболее агрессивных элементов опухоли.

Среди плацентарных трофобластических опухолей распространенность неинвазивной хорионаденомы составляет 1 случай на 2000 беременностей, а инвазивной хорионаденомы и хорионэпителиомы — 1 случай на 100 000 беременностей.

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 желчного 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 числа 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 говорят о плохом прогнозе.

Т а б л и ц а 7.50. Заболевания и состояния, при которых изменяется уровень β -ХГ в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность Герминогенные опухоли (хорионэпителиома) Пузырный занос Пороки развития нервного канала плода, синдром Дауна При неполном удалении плодного яйца во время аборта Трофобластическая опухоль Тератома яичка Многоплодная беременность Менопауза Эндокринные нарушения Семинома	Снижение концентрации относительно фазы беременности свидетельствует о наличии: <ul style="list-style-type: none"> ● внематочной беременности; ● повреждении плаценты во время беременности; ● угрозе выкидыша

Антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке

Содержание SCC в сыворотке в норме — до 2 нг/мл.

Антиген плоскоклеточной карциномы представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 42 000 дальтон. Наиболее часто определение этого маркера применяют для мониторинга течения и эффективности терапии плоскоклеточной карциномы шейки матки (чувствительность 70—85 %), носоглотки и уха. SCC является маркером выбора для мониторинга течения и эффективности терапии плоскоклеточной карциномы шейки матки [Meier W. et al., 1989]. Определение уровня SCC в крови позволяет не только обнаружить рецидив на ранней стадии, но отражает реакцию уже обнаруженной карциномы на проводимую терапию. Повышенный уровень SCC выявляется в 17 % случаев немелкоклеточного рака и в 31 % случаев плоскоклеточной карциномы легких (95 % специфичности). Курение не оказывает влияния на уровень SCC.

Простатический специфический антиген (ПСА) в сыворотке

Содержание ПСА в сыворотке в норме: у мужчин до 40 лет — до 2,5 нг/мл, после 40 лет — до 4,0 нг/мл.

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. Период полужизни ПСА составляет 2—3 дня.

Значительное повышение уровня ПСА в сыворотке иногда обнаруживается при гипертрофии предстательной железы, а также при воспалительных ее заболеваниях. При уровне Cut-off 10 нг/мл специфичность по отношению к доброкачественным заболеваниям предстательной железы составляет 90 % [Ambruster D., 1993]. Пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, трансуретральная биопсия, лазерная терапия, задержка мочи также могут вызвать более или менее выраженный и длительный подъем уровня ПСА. Влияние этих процедур на уровень ПСА максимально выражено на следующий день после их проведения, причем наиболее значительно — у больных с гипертрофией железы. Исследование ПСА в таких случаях рекомендуется проводить не ранее чем через 7 дней после проведения перечисленных процедур.

Исследование ПСА применяют для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, при котором его концентрация увеличивается, а также для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией железы в целях как можно более раннего обнаружения рака этого органа. Уровень ПСА выше 4,0 нг/мл обнаруживается примерно у 80—90 % больных раком и у 20 % больных аденомой предстательной железы. Таким образом, повышение уровня ПСА в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. В нашей стране у 50 % больных доброкачественная гиперплазия предстательной железы сопровождается хроническим простатитом. Увеличение уровня ПСА в крови у больных раком этого органа происходит быстрее, чем у больных с доброкачественной гиперплазией. Уровень общего ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80 % случаев и поражение региональных лимфатических узлов у 66 % больных раком предстательной железы. Имеется корреляция между уровнем ПСА в крови и степенью злокачественности опухоли. В настоящее время считается, 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 объема оперативного вмешательства. При значениях ПСА от 4 до 15 нг/мл частота выявления рака составляет 27—33 %. Значения ПСА выше 4 нг/мл отмечаются у 63 % больных раком предстательной железы стадии T1 и у 71 % больных — стадии T2.

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 отдаленных метастазах. Следует учитывать, что уровень остаточной концентрации лежит в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл. любое превышение этого уровня указывает на рецидив. Уровень ПСА определяют не ранее чем через 60—90 дней после операции в связи с возможными ложноположительными результатами из-за незавершенного клиренса ПСА, присутствовавшего в крови до простатэктомии.

При эффективной лучевой терапии уровень ПСА должен снижаться в течение первого месяца в среднем на 50 %. Его уровень снижается и при проведении эффективной гормональной терапии. Контроль за уровнем ПСА у больных с леченным раком предстательной железы следует проводить каждые 3 мес, что позволяет своевременно выявить отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Определение уровня ПСА в сыворотке применяют для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, а также в качестве диспансерного теста у всех мужчин старше 50 лет.

Свободный простатический специфический антиген (сПСА) в сыворотке

Содержание сПСА в сыворотке в норме составляет более 15 % от общего ПСА.

Клиническая ценность определения ПСА в крови значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует виду патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В сыворотке крови ПСА содержится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Большая часть ПСА находится в комплексе с альфа-1-антихимотрипсином. Незначительная часть ПСА связана с альфа-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 железы в клетках опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез альфа-1-антихимотрипсина, в результа-

те чего увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена. 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 расчете процента их соотношения:

$$\frac{\text{Свободный ПСА}}{\text{Общий ПСА}} \cdot 100 \%$$

Определение свободной фракции ПСА показано при увеличении общего ПСА. При значениях этого соотношения ниже 15 % требуется проведение УЗИ и биопсии. Если этот показатель выше 15 %, необходимы наблюдение и повторное обследование через 6 мес.

Нейронспецифическая енолаза (NSE) в сыворотке

Содержание NSE в сыворотке у здоровых лиц в норме — до 13,2 нг/мл.

NSE — цитоплазматический гликолитический фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Повышение содержания NSE в сыворотке имеет место при мелкоклеточном раке легкого и нейроblastомах, лейкозах, после лучевой и рентгенотерапии, после рентгенологического обследования. Концентрация NSE до 20 нг/мл и более может встречаться при доброкачественных заболеваниях легких, поэтому для клинической диагностики злокачественных заболеваний предпочтителен выбор уровня Cut-off — более 25 нг/мл [Ebert W. et al. 1990]. Необходимо помнить, что NSE присутствует в эритроцитах, поэтому гемолиз завышает результаты исследования.

NSE-тест наиболее показан для диагностики и мониторинга эффективности терапии при мелкоклеточном раке легкого. Уровень NSE выше 25 нг/мл отмечается у 60 % больных и выше 70 нг/мл — у 40 % больных с мелкоклеточным раком легкого. Сочетанное определение NSE и CYFRA-21-1 увеличивает чувствительность диагностики карциномы легкого до 62 %, в то время как при комбинации NSE и РЭА достигается чувствительность 57 %.

Уровень NSE является ценным показателем при нейроblastоме. При уровне Cut-off 25 нг/мл чувствительность по отношению к данной опухоли составляет 85 % [Cooper E. H. et al., 1987].

Определение уровня NSE в сыворотке необходимо для диагностики и мониторинга лечения мелкоклеточного рака легкого, нейроblastомы.

Фрагмент цитокератина-19 (CYFRA-21-1) в сыворотке

Содержание CYFRA-21-1 в сыворотке у здоровых лиц в норме до 3,3 нг/мл.

Цитокератины — нерастворимые каркасные белки. В отличие от цитокератинов фрагменты цитокератина растворимы в сыворотке. Цитокератины играют важную роль в дифференциации тканей. CYFRA-21-1 обладает хорошей специфичностью по отношению к доброкачественным заболеваниям легких, уровень Cut-off 3,3 нг/мл обеспечивает специфичность 95 %. Незначительный подъем уровня CYFRA-21-1 до 10 нг/мл обнаруживается при прогрессирующих доброкачественных заболеваниях печени и особенно при почечной недостаточности [Hasholzner U. et al., 1993].

CYFRA-21-1 является маркером выбора для немелкоклеточной карциномы легкого. При специфичности 95 % CYFRA-21-1 имеет значительно более высокую чувствительность (49 %), чем РЭА (29 %). Чувствительность CYFRA-21-1 при плоскоклеточной карциноме легких заметно выше (60 %), чем чувствительность РЭА (18 %). CYFRA-21-1 и РЭА обнаруживают сходную диагностическую чувствительность (42 и 40 % соответственно) при аденокарциноме легких. Сочетание этих двух маркеров увеличивает чувствительность до 55 % [Hasholzner U. et al., 1993].

CYFRA-21-1 — наиболее эффективный из всех известных маркеров для мониторинга течения 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 % — в I стадии, более 33 % — во II стадии, 36 % — в III стадии и до 73 % — в IV стадии рака мочевого пузыря [Broers J.L. et al., 1987].

Более 50 % опухолей мочевого пузыря не инфильтрируют мышечный слой. Они легко обнаруживаются при урологическом обследовании. Труднее диагностировать инвазивные опухоли. Мониторинг маркера CYFRA-21-1 во многих случаях позволяет диагностировать такие формы карцином мочевого пузыря.

Опухолевый антиген мочевого пузыря (ВТА) в моче

ВТА в норме в моче не обнаруживается.

Рак мочевого пузыря занимает четвертое место по распространенности форм рака у мужчин и девятое — у женщин. Каждый пятый пациент в настоящее время умирает от этого заболевания в течение 5 лет. Определение ВТА в моче является скрининговым методом для диагностики рака мочевого пузыря, а также для динамического наблюдения за пациентами после оперативного лечения. Антиген выявляется у 70—80 % больных при раке мочевого пузыря в стадии T1-T2-T3 [Jonston V. et al., 1997]. При эффективном оперативном лечении ВТА в моче исчезает, его появление свидетельствует о рецидиве заболевания. Следует иметь в виду, что исследование на выявление опухолевого антигена мочевого пузыря может быть ложноположительным при гломерулонефрите, инфекциях и травмах мочевыводящих путей [Escaf-Barmadah S. et al., 1998].

Бета-2-микроглобулин в сыворотке и моче

Содержание бета-2-микроглобулина в норме: в сыворотке крови — 660—2740 нг/мл, в моче — 3,8—251,8 нг/мл.

Бета-2-микроглобулин (β 2-МГ) — низкомолекулярный белок поверхностных антигенов клеточных ядер. Присутствие его в сыворотке обусловлено процессами деградации и репарации отдельных элементов клеток. β 2-МГ свободно проходит через мембрану почечных клубочков, 99,8 % его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Период полураспада бета-2-микроглобулина составляет приблизительно 40 мин. Уменьшение клубочковой фильтрации способствует повышению уровня β 2-МГ в сыворотке крови, нарушение функции почечных канальцев приводит к экскреции больших количеств β 2-МГ с мочой. Верхний предел реабсорбционной способности почечных канальцев достигается при концентрации β 2-МГ в сыворотке 5000 нг/мл [Bataille R. et al., 1992]. К состояниям, при которых повышается уровень сывороточного β 2-МГ, относятся: аутоиммунные заболевания, нарушения клеточного иммунитета (например, пациенты со СПИДом), состояния после трансплантации органов. Повышение уровня β 2-МГ в спинномозговой жидкости у больных с лейкемией свидетельствует о вовлечении в процесс ЦНС. Определение β 2-МГ 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 повышенным уровнем имеют значительно более низкую продолжительность жизни, чем больные с нормальными значениями).

Определение β 2-МГ необходимо для мониторинга лечения гемобластозов, миеломы, контроля активации лимфоцитов при трансплантации почки.

Концентрация бета-2-микроглобулина в крови повышается при почечной недостаточности, острых вирусных инфекциях, иммунодефицитах, в том числе СПИДе, аутоиммунных заболеваниях, гемобластозах (В-клеточных), миеломе, острых лейкозах и лимфомах с поражением ЦНС.

Концентрация бета-2-микроглобулина в моче повышается при диабетической нефропатии, интоксикации тяжелыми металлами (соли кадмия).

Алгоритм исследования на онкомаркеры (ОМ)

Специфичность ОМ — процент здоровых лиц и больных с доброкачественными новообразованиями, у которых тест дает отрицательный результат.

Чувствительность ОМ — процент результатов, которые являются истинно положительными в присутствии данной опухоли.

Т а б л и ц а 7.51. Определение опухолевых маркеров

Опухоль (локализация)	Маркер													
	РЭА	АФ	СА-19-9	СА-72-4	СА-125	СА-15-3	НСЕ	МСА	SCC	Syfra-21-1	β-ХГ	ПСА	КТ	ТГ
Рак толстой кишки (прямой кишки)	■		□											
Рак поджелудочной железы	○		■											
Рак желудка	□		○	■										
Рак пищевода	○								○					
Гепатокарцинома		■												
Рак билиарных протоков		□	■											
Рак молочной железы	■					■		■						
Рак яичников	○			□	■									
Рак шейки матки	□								■					
Мелкоклеточный рак легкого	○						■			□				
Немелкоклеточный рак легкого	■			□		■				■				
Рак простаты												■		
Рак мочевого пузыря										○				
Рак щитовидной железы	○												■	■
Опухоли носоглотки	○								■					
Герминогенные опухоли: яичка и яичника		■									■			
Хорионкарцинома											■			

Условные обозначения:

- — высокая степень значимости маркера для конкретной опухоли;
- — средняя степень значимости для конкретной опухоли;
- — дополнительный маркер для конкретной опухоли.

Пороговая концентрация (Cut-off) — верхний предел концентрации ОМ у здоровых лиц и больных незлокачественными новообразованиями.

Факторы, влияющие in vitro на уровень ОМ в крови:

- условия хранения сыворотки (нужно хранить в холоде);
- время между взятием образца и центрифугированием (не более 1 ч);
- гемолизированная и иктеричная сыворотка (повышается уровень нейроспецифической енолазы — НСЕ);
- контаминация образца (повышается уровень раково-эмбрионального антигена — РЭА и карбогидратного антигена — СА-19-9);
- прием лекарственных препаратов (повышают уровень простатического антигена — ПСА: аскорбиновая кислота, эстрадиол, ионы 2- и 3-валентных металлов, аналоги гуанидина, нитраты, митамидин).

Факторы, влияющие in vivo на уровень ОМ в крови:

- продукция опухолью ОМ;
- выделение в кровь ОМ;
- масса опухоли;

- кровоснабжение опухоли;
- суточные вариации (взятие крови на исследование в одно и то же время);
- положение тела в момент взятия крови;
- влияние инструментальных исследований (рентгенография повышает НСЕ, колоноскопия, пальцевое исследование — ПСА; биопсия — альфа-фетопротеина — АФП);
- катаболизм ОМ — функционирование почек, печени, холестаза;
- алкоголизм, курение.

Определение ОМ 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 ОМ может быть повышена после лечения за счет распада опухоли, поэтому исследование проводить спустя 14—21 дней после начала лечения);
- раннее обнаружение опухоли и метастазов (скрининг в группах риска — ПСА и АФП);
- прогноз течения заболевания.

Схема рационального использования ОМ для диагностики онкологических заболеваний приведено в табл. 7.51.

Схема назначения исследований ОМ:

- 1) определить уровень ОМ перед лечением и в дальнейшем исследовать те онкомаркеры, которые были повышены;
- 2) после курса лечения (операции) исследовать через 2—10 дней (соответственно периоду полужизни маркера) с целью установления исходного уровня для дальнейшего мониторинга;
- 3) для оценки эффективности проведенного лечения (операции) провести исследование спустя 1 мес;
- 4) дальнейшее изучение уровня ОМ в крови проводить с интервалом в 3 мес в течение 1—2 лет, далее с интервалом 6 мес в течение 3—5 лет;
- 5) проводить исследование ОМ перед любым изменением лечения;
- 6) определить уровень ОМ при подозрении на рецидив и метастазирование;
- 7) определить уровень ОМ через 3—4 нед после первого выявления повышенной концентрации.

Для рационального использования опухолевых маркеров необходимо, чтобы получаемая в результате тестирования информация была не только сама по себе корректной, но и представляла практическую ценность, т.е. позволяла выявлять заболевание или оценивать риск его возникновения у относительно здоровых лиц, и/или — помогала врачу поставить больному правильный диагноз, позволяла делать прогностические выводы, помогала контролировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

Если в ходе исследования ни одна из перечисленных целей не достигается, исследование можно считать излишним.

Глава 8

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе всех серологических реакций лежит взаимодействие антигена и антитела. Серологические реакции используются в двух направлениях.

1. Обнаружение с диагностической целью антител в сыворотке крови обследуемого. В этом случае из двух компонентов реакции (антитело, антиген) неизвестным является сыворотка крови, так как реакцию проводят с заведомо известными антигенами. Положительный результат реакции свидетельствует о наличии в крови антител, гомологичных применяемому антигену; 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 удается наблюдать динамику нарастания антител. При вирусных инфекциях лишь четырехкратное и большее повышение титра антител во второй сыворотке имеет диагностическое значение.

С внедрением в практику лабораторий метода иммуноферментного анализа (ИФА) стало возможным определять в крови больных антитела, относящиеся к различным классам иммуноглобулинов (IgM и IgG), что существенно повысило информативность серологических методов диагностики. Антитела класса IgM выявляются в острый период инфекционного заболевания, а антитела класса IgG появляются в период выздоровления и могут сохраняться пожизненно, поэтому их определение используют в основном для ретроспективной диагностики инфекционных заболеваний.

2. Установление родовой и видовой принадлежности микроорганизма или вируса. В этом случае неизвестным компонентом реакции является антиген. Такое исследование требует постановки реакции с заведомо известными иммунными сыворотками.

Серологические исследования, выполняемые для обнаружения специфических антител и антигена возбудителя при инфекционных заболеваниях, — более доступные методы лабораторной диагностики, чем бактериологическое выявление возбудителя. В ряде случаев серологические исследования остаются единственным методом диагностики инфекционных заболеваний.

ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА

В диагностике сифилиса наиболее распространены серологические методы, позволяющие обнаруживать иммунные сдвиги (появление противосифилитических антител) в организме больного в ответ на размножение в нем возбудителя болезни. Характер выявляемых у больных противосифилитических антител обусловлен особенностями антигенного строения бледной трепонемы. Наиболее изучены следующие антигены [Родионов А.Н., 1997]:

- протеиновые антигены бледной трепонемы, имеющие в своем составе фракцию, общую для патогенных трепонем и сапрофитных трепонем, против которой синтезируются групповые антитела. Кроме того, имеется фракция, специфичная только для патогенных трепонем. Протеиновые антигены бледной трепонемы высокоиммуногенны, антитела против них появляются в организме больного в конце инкубационного периода или в течение первой недели после возникновения твердого шанкра;
- антигены полисахаридной природы. Они малоиммуногенны, так как антитела против них не достигают значительных титров; роль этих антител в серодиагностике сифилиса незначительна;
- липидные антигены, антитела к которым в организме больного образуются примерно на 5—6-й неделе после заражения.

Возникновение противосифилитических антител при заболевании происходит в соответствии с общими закономерностями иммунного ответа: вначале вырабатываются антитела IgM, по мере развития болезни начинает преобладать синтез IgG. Антитела IgM появляются на 2—4-й неделе после заражения и исчезают у нелеченных больных примерно через 18 мес; при лечении раннего сифилиса — через 3—6 мес; позднего — через 1 год. Антитела 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 антитела могут быть неспецифическими (реагины) и специфическими (противотрепонемными). Реагины направлены против липидных антигенов бледной трепонемы и против аутоантигенов, возникающих вследствие деструкции клеток больного. Уровень реагинов может повышаться при различных физиологических и патологических состояниях, поэтому такие реагины могут стать причиной ложноположительных серологических реакций на сифилис. Специфические антитрепонемные антитела направлены против бледной трепонемы.

Серологические реакции в зависимости от выявляемых ими антител подразделяются на три группы.

I. Липидные (реагиновые) реакции:

- 1) микрореакция преципитации (MP) с липидными антигенами — с плазмой крови и инактивированной сыворотки крови — экспресс-метод диагностики (MP, VDRL, CMF, RPR и др.);
- 2) реакция связывания комплемента (PCK) с липидными антигенами — реакция Вассермана, качественная и количественная методика постановки, термостатная и на холоде;
- 3) осадочные реакции (реакция преципитации Кана, цитохолевая реакция Закса—Витебского и др.).

II. Групповые трепонемные реакции:

- 1) PCK с протеиновым антигеном Рейтера;
- 2) реакция иммунофлюоресценции (РИФ);
- 3) реакция иммунного прилипания (РИП).

III. Видоспецифические протеиновые трепонемные реакции:

- 1) реакция иммобилизации бледных трепонем (РИТ);
- 2) РИФ-Абс и ее варианты (IgM-FTA-ABS, 19S- IgM-FTA-ABS и др.);
- 3) реакция непрямой гемагглютинации бледных трепонем (РНГА).

Многообразие серологических реакций для диагностики сифилиса приводит к ненужным затруднениям. В целях упорядочения применения серологических реакций для диагностики сифилиса была разработана «Инструкция по постановке серологических реакций на сифилис».

Перечень используемых методов диагностики сифилиса в каждой конкретной лаборатории зависит от задач, стоящих перед лабораторией, и ее материальных возможностей. В состав комплекса серологических реакций, предназначенного для диагностики сифилиса, инструкцией предусмотрено применение PCK с трепонемным и кардиолипиновым антигенами и MP. Помимо перечисленных методов, в последние годы большое значение придается использованию иммуноферментного метода (ИФА), который характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. В зависимости от задач, стоящих перед клиницистом, все методы диагностики сифилиса можно разделить на 4 группы:

- 1) отборочные, поисковые методы — MP;
- 2) диагностические (подтверждающие диагноз) — PCK с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, ИФА, РИФ;
- 3) реакции, применяемые для контроля терапии, — PCK с кардиолипиновым и трепонемным антигенами, РНГА с трепонемным антигеном, ИФА;
- 4) реакции экспертизы — в случае расхождения серологических реакций с антигеном применяют РИТ или ИФА.

Комплекс серологических реакций применяют для диагностики всех форм сифилиса, контроля за эффективностью лечения, обследования лиц с клиническим и анамнестическим

подозрением на сифилис, а также при профилактическом обследовании на сифилис больных психиатрических и неврологических стационаров, доноров и беременных, включая лиц, направляемых на искусственное прерывание беременности.

Из специфических реакций на сифилис наиболее широкое применение нашли реакции РИТ и РИФ. Они необходимы для диагностики скрытых и поздних форм сифилиса, распознавания ложноположительных результатов РСК и МР, особенно у беременных и соматических больных, при клиническом, эпидемиологическом и анамнестическом подозрении на данную инфекцию, установления ретроспективного диагноза заболевания, а также для оценки эффективности лечения. Но главным показанием к постановке РИТ являются положительные результаты при использовании РСК и МР у лиц без клинических и анамнестических признаков сифилиса, в то время как при диагностике первичного серонегативного сифилиса лучшим тестом является РИФ. Отсутствие специфических антител в сыворотке крови или обнаружение их в низких титрах возможно и при других формах сифилиса, главным образом в поздней стадии заболевания, в связи с чем параллельная постановка нескольких специфических серологических тестов повышает возможность выявления больных сифилисом. Диагноз скрытого сифилиса требует обязательного подтверждения положительными специфическими серологическими реакциями.

Для диагностики сифилиса, распознавания ложноположительных результатов РСК и МР, особенно у беременных и соматических больных, при клиническом, эпидемиологическом и анамнестическом подозрении на сифилис допускается замена РИФ и РИТ реакциями ИФА и РНГА (приказ МЗ РФ № 286 от 1993 г.).

В табл. 8.1 и 8.2 представлены результаты серодиагностики сифилиса различными методами, используемыми в лабораториях [Ткачев В.К., 1996]. На рис. 8.1 отражены появление классов антител в крови на различных стадиях сифилиса и способность различных скрининговых тестов дифференцировать стадии инфекции.

Т а б л и ц а 8.1. Совпадение результатов, полученных разными методами серодиагностики сифилиса, с результатами РИФ

Методы	РИФ	РНГА	МР	РСК	ИФА
Совпадение с РИФ, %	100	89	77	85	94

Т а б л и ц а 8.2. Совпадение результатов, полученных разными методами серодиагностики сифилиса, с результатами РИФ + РНГА

Методы	РИФ + РНГА	МР	РСК	ИФА
Совпадение с РИФ + РНГА, %	100	83	86	98

Реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном на сифилис

Реакция микропреципитации с кардиолипидным антигеном (МР) на сифилис в норме отрицательная.

МР позволяет выявить антитела к кардиолипидному антигену бледной спирохеты. МР при изолированном применении является не диагностическим, а отборочным тестом, в связи с чем на основании ее позитивности диагноз сифилиса не устанавливают, а пациенту проводят диагностические тесты (РСК, ИФА). С помощью МР обследуют лиц, подлежащих периодическим медицинским осмотрам на венерические болезни, больных соматическими заболеваниями и др.

Существует несколько вариантов микрореакций — VDRL, CMF, RPR и др., отличающихся друг от друга в основном применяемым антигеном

Реакция Вассермана с кардиолипидным и трепонемным антигенами

Реакция Вассермана с кардиолипидным и трепонемным антигенами в норме отрицательная.

Реакцию Вассермана (РВ) применяют для диагностики всех форм сифилиса, контроля за эффективностью лечения, обследования лиц, имевших половой контакт с больным сифилисом, лиц с клиническим и анамнестическим подозрением на сифилис, а также при профилактическом обследовании на сифилис больных психиатрических и неврологических стационаров, доноров и беременных, в том числе лиц, направляемых на искусственное прерывание беременности.

При первичном сифилисе РВ в большинстве случаев не имеет большого диагностического значения, так как распознавание заболевания, как правило, проводят на основании клинических данных и исследования на бледную спирохету. Однако при выявлении подживших язв неясной этиологии, когда в большинстве случаев бледную спирохету найти не удается, РВ имеет большое значение. Степень выраженности гемолиза в РВ оценивают плюсами: полное отсутствие гемолиза — 4+ (РВ резкоположительная), едва начавшийся гемолиз — 3+ (РВ положительная), значительный гемолиз — 2+ (РВ слабоположительная), полный гемолиз — РВ отрицательная.

Если данные РВ в первичном периоде заболевания сифилисом менее важны для диагностики, то для установления длительности срока лечения и сроков наблюдения они имеют исключительно важное значение. В первые 15—17 дней после появления твердого шанкра РВ обычно отрицательная. В дальнейшем она переходит в положительную, причем процент положительных результатов возрастает с увеличением срока, прошедшего с начала появления шанкра до момента повторного исследования крови. В первые 5—6 нед заболевания РВ положительна в 0,25 %, на 7—8-й неделе — в 75—80 %, а на 9—10-й неделе — в 100 % случаев [Овчинников Н.М. и др., 1987]. Деление первичного сифилиса на серонегативный (РВ отрицательная) и серопозитивный (РВ положительная) имеет большое значение для определения длительности лечения. Если больных, начавших лечение при первичном серонегативном сифилисе, снимают с учета после полноценного лечения и годичного диспансерного наблюдения, в течение которых в первые 6 мес РВ назначают ежемесячно, а затем один раз в квартал, то при первично серопозитивном сифилисе больных снимают с учета только после полноценного лечения и 3 лет последующего наблюдения. РВ назначают один раз в месяц до полной негативации РВ, до окончания второго года — один раз в квартал, в течение третьего года — один раз в 6 месяцев.

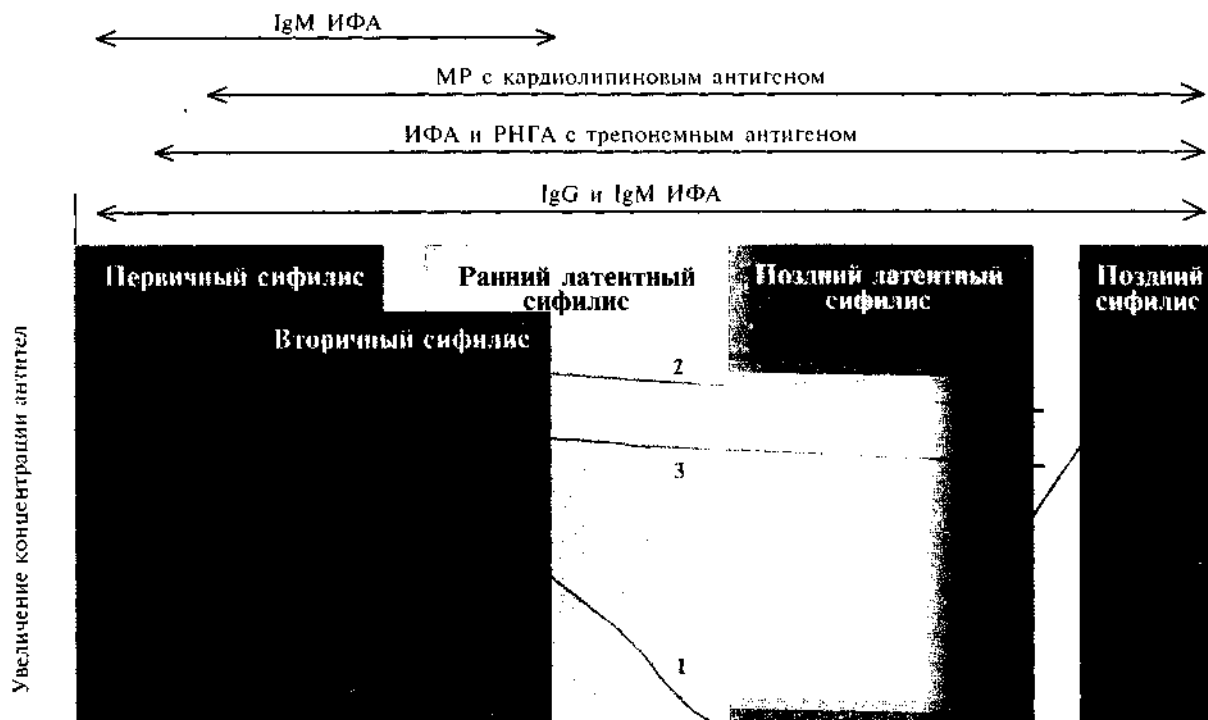
При вторичном сифилисе РВ положительна почти в 100 % случаев. Отрицательные результаты РВ при свежем нелеченном вторичном сифилисе наблюдаются очень редко. При вторичном рецидивном сифилисе РВ положительна в 98—100 % случаев. Следует отметить, что у истощенных лиц при так называемом злокачественном сифилисе и моносимптомных проявлениях вторичного рецидивного сифилиса РВ может быть отрицательной.

При третичном сифилисе РВ положительна у 70—75 % больных [Овчинников Н.М. и др., 1987].

Наибольшее значение РВ имеет при скрытом сифилисе, так как какие-либо наружные проявления сифилиса в это время отсутствуют. В скрытом периоде сифилиса РВ бывает положительной в 40—96 % случаев в зависимости от длительности заболевания, интенсивности предшествующей терапии и т.д. Диагностическое значение имеют только положительные результаты реакции, отрицательные же роли не играют. Необходимо помнить, что в последние годы наблюдается рост заболеваемости скрытым сифилисом во всех странах.

Большое значение проведение РВ имеет при сифилисе нервной системы. При этих заболеваниях необходимо проводить РВ не только с сывороткой крови, но и с цереброспинальной жидкостью и выполнять полное ее исследование. Сопоставление результатов РВ с сывороткой крови и цереброспинальной жидкостью может дать ценную информацию для дифференциальной диагностики. Так, при сифилисе головного мозга РВ с сывороткой крови положительна в 60—70 %, а с цереброспинальной жидкостью — примерно в 10 %, при прогрессивном параличе она положительна в обоих случаях почти в 100 % исследований.

При врожденном сифилисе РВ бывает положительной почти у 100 % детей с проявлениями раннего врожденного сифилиса и у 70—80 % — при позднем врожденном сифилисе.



1. антитрепонемный IgM; 2. антитрепонемный IgG; 3. антилипоидальные антитела.

Рис. 8.1. Появление классов антител на различных стадиях сифилиса и способность различных скрининговых тестов дифференцировать стадии инфекции

Под влиянием лечения выраженность положительной РВ начинает быстро снижаться. Особенно наглядно эти изменения видны при оценке эффективности лечения с помощью метода ИФА, который позволяет количественно оценивать результаты исследований. Встречаются больные, у которых, несмотря на полноценное лечение, РВ остается резко положительной и после лечения. В таких случаях говорят о серорезистентном сифилисе.

Положительные результаты РВ на сифилис у лиц, не страдающих этим заболеванием, называют ложноположительными. Частота ложноположительных результатов у здоровых лиц составляет 0,2–0,25 %. Если процент неспецифических ложноположительных результатов РВ у здоровых очень мал, то при некоторых заболеваниях он может быть высоким. Все неспецифические результаты серологических реакций можно разделить на следующие основные группы.

1. Заболевания, обусловленные наличием общих антигенов у сходных возбудителей: возвратный тиф, фрамбезия, беджель, пинта, трепонема полости рта, лептоспиры.
2. Положительные реакции, обусловленные изменением липидного обмена и изменением в глобулинах сыворотки. К ним относятся положительные результаты у беременных, больных подагрой, нарушения липидного состава в результате отравления свинцом, фосфором, после приема натрия салицилата, дигиталиса и др. В число этих реакций следует включить и положительные реакции при некоторых инфекционных заболеваниях (сыпной тиф, малярия, пневмония, лепра, эндокардит, коллагенозы, инфаркт миокарда, сотрясение мозга, онкологические заболевания, цирроз печени и др.).

Кроме качественной оценки РВ, имеется метод ее количественной постановки с различными разведениями сыворотки крови (1:10, 1:20, 1:80, 1:160, 1:320). Титр реагинов определяется максимальным разведением, еще дающим резко положительный результат (4+). Количественная постановка РВ имеет значение в диагностике некоторых форм сифилиса и при контроле за эффективностью терапии.

Иммуноферментный метод диагностики сифилиса

Антитела класса IgM в сыворотке в норме не определяются.

Из всех серологических методов диагностики сифилиса метод ИФА является наиболее чувствительным (свыше 95 %) и специфичным (100 %). При его использовании выявляются антитела классов IgM и IgG. Антитела класса IgM имеют важное значение для диагностики первичного, вторичного и врожденного сифилиса. Выявление антител к иммуноглобулинам класса M говорит о наличии у больного первичного, вторичного или врожденного сифилиса (см. рис. 8.1). Антитела класса IgM выявляются в сыворотке крови со 2-й недели после заражения. В процессе лечения уровень антител класса IgM у больного снижается. По его уровню можно следить за эффективностью проводимого лечения. После успешного лечения уровень антител класса IgM снижается до отрицательных результатов. Антитела класса IgG появляются в острый период заболевания и могут сохраняться у вылечившихся пациентов до 20 лет и более. При использовании метода ИФА сифилис диагностируется в более ранние сроки, чем при использовании РВ. Согласно приказу Минздравмедпрома РФ № 286 «О совершенствовании контроля за заболеваниями, передаваемыми половым путем» от 7 декабря 1993 г., в качестве специфического теста для подтверждения сифилиса вместо реакции иммобилизации бледных трепонем и РИФ рекомендуется использовать иммуноферментный анализ.

Метод ИФА применяют для диагностики сифилиса, дифференцирования ложноположительных результатов, полученных в РВ, контроля за эффективностью лечения.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ВИЧ-инфекция

ВИЧ-инфекция — заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), длительное время персистирующего 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 viruses, types I, II) — относятся к семейству ретровирусов, подсемейству медленных вирусов. Вирионы являются сферическими частицами диаметром 100—140 нм. Вирусная частица имеет наружную фосфолипидную оболочку, включающую гликопротеины (структурные белки) с определенной 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 — p 17, p 24, p 55 (ВИЧ-2 содержит gp 140, gp 105, gp 36, p 16, p 25, p 55).

В состав генома ВИЧ входит РНК и фермент обратной транскриптазы (ревертазы). Для того чтобы геном ретровируса соединился с геномом клетки хозяина, вначале с помощью ревертазы происходит синтез ДНК на матрице вирусной РНК. Затем ДНК провируса встраивается в геном клетки-хозяина. ВИЧ обладает выраженной антигенной изменчивостью, значительно превышающей таковую у вируса гриппа.

В организме человека основной мишенью ВИЧ являются Т-лимфоциты, несущие на поверхности наибольшее количество CD4-рецепторов. После проникновения ВИЧ в клетку с помощью ревертазы по образцу своей РНК вирус синтезирует ДНК, которая встраивается в генетический аппарат клетки-хозяина (Т-лимфоциты) и остается там пожизненно в состоянии провируса. Помимо Т-лимфоцитов-хелперов, поражаются макрофаги, В-лимфоциты, клетки нейроглии, слизистой оболочки кишечника и некоторые другие клетки. Причиной снижения количества Т-лимфоцитов (клетки CD4) является не только прямое цитопатическое действие вируса, но и их слияние с неинфицированными клетками. Наряду с поражением Т-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией отмечается поликлональная активация В-лимфоцитов с увеличением синтеза иммуноглобулинов всех классов, особенно IgG и IgA, и последующим истощением этого отдела иммунной системы. Нарушение регуляции иммунных процессов проявляется также повышением уровня альфа-интерферона, бета-2-микроглобулина, снижением уровня интерлейкина-2. В результате нарушения функции иммунной системы, особенно при снижении числа Т-лимфоцитов (CD4) до 400 и менее клеток в 1 мкл крови, возникают условия для неконтролируемой репликации ВИЧ со значительным увеличением количества вирионов в

различных средах организма. В результате поражения многих звеньев иммунной системы человек, зараженный ВИЧ, становится беззащитным перед возбудителями различных инфекций. На фоне нарастающей иммунодепрессии развиваются тяжелые прогрессирующие болезни, которые не встречаются у человека с нормально функционирующей иммунной системой. Эти болезни ВОЗ определила как СПИД-маркерные (индикаторные).

Первая группа — заболевания, которые присущи только тяжелому иммунодефициту (уровень CD4 ниже 200). Клинический диагноз ставят при отсутствии анти-ВИЧ антител или ВИЧ-антигенов.

Вторая группа — заболевания, развивающиеся как на фоне тяжелого иммунодефицита, так и в ряде случаев без него. Поэтому в таких случаях необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

СПИД-индикаторные болезни

Первая группа:

- кандидоз пищевода, трахеи, бронхов;
- внелегочный криптококкоз;
- криптоспоридиоз с диареей более 1 мес;
- цитомегаловирусные поражения различных органов, помимо печени, селезенки или лимфатических узлов у больного старше 1 мес;
- инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса, проявляющаяся язвами на коже и слизистых оболочках, которые персистируют более 1 мес, а также бронхитом, пневмонией или эзофагитом любой продолжительности, поражающим больного в возрасте старше 1 мес;
- генерализованная саркома Капоши у больных моложе 60 лет;
- лимфома головного мозга (первичная) у больных моложе 60 лет;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония и/или легочная лимфоидная дисплазия у детей в возрасте до 12 лет;
- диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями (микобактерии комплекса *M. avium-intracellulare*) с внелегочной локализацией или локализацией (дополнительно к легким) в коже, шейных лимфатических узлах, лимфатических узлах корней легких;
- пневмоцистная пневмония;
- прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия;
- токсоплазмоз головного мозга у больного старше 1 мес.

Вторая группа:

- бактериальные инфекции, сочетанные или рецидивирующие у детей до 13 лет (более двух случаев за 2 года наблюдения): сепсис, пневмония, менингит, поражение костей или суставов, абсцессы, обусловленные гемофильными палочками, стрептококками;
- кокцидиомикоз диссеминированный (внелегочная локализация);
- ВИЧ-энцефалопатия («ВИЧ-деменция», «СПИД-деменция»);
- гистоплазмоз с диареей, персистирующей более 1 мес;
- изоспороз с диареей, персистирующей более 1 мес;
- саркома Капоши в любом возрасте;
- лимфома головного мозга (первичная) у лиц любого возраста;
- другие В-клеточные лимфомы (за исключением болезни Ходжкина) или лимфомы неизвестного иммунофенотипа:
 - а) мелкоклеточные лимфомы (типа лимфомы Беркитта и др.);
 - б) иммунобластные саркомы (лимфомы иммунобластные, крупноклеточные, диффузные гистиоцитарные, диффузные недифференцированные);
- микобактериоз диссеминированный (не туберкулез) с поражением, помимо легких, кожи, шейных или прикорневых лимфоузлов;
- туберкулез внелегочной (с поражением внутренних органов, помимо легких);
- сальмонеллезная септицемия, рецидивирующая;
- ВИЧ-дистрофия (истощение, резкое похудание).

Существуют многочисленные классификации СПИДа. Согласно новой классификации, предложенной Центром по контролю за заболеваниями в США (табл. 8.3), диагноз СПИДа устанавливается лицам, имеющим уровень CD4-лимфоцитов ниже 200 в 1 мкл крови даже при отсутствии СПИД-индикаторных болезней.

Таблица 8.3. Классификация СПИДа

Уровень CD4 Т-клеток в 1 мкл крови	Клинические категории		
	А — бессимптомная острая (первичная) ВИЧ-инфекция или ПГЛ	В — манифестная, но не А и не С	С — СПИД-индикаторные состояния
> 500	A1	B1	C1
200—400	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

Категория А включает бессимптомных ВИЧ-серопозитивных лиц, лиц с периферической генерализованной лимфаденопатией (ПГЛ), а также острой первичной ВИЧ-инфекцией.

Категория В включает различные синдромы, важнейшие из которых — бацилярный ангиоматоз, орофарингеальный кандидоз, рецидивирующий кандидозный вульвовагинит, трудно поддающийся терапии, цервикальная дисплазия, цервикальная карцинома, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, листериоз, периферическая нейропатия.

Антитела к ВИЧ в сыворотке

Антитела к ВИЧ в сыворотке крови в норме отсутствуют.

Определение антител к вирусу иммунодефицита человека является основным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. В основе метода лежит иммуноферментный анализ. Антитела к ВИЧ появляются у 90—95 % инфицированных в течение 3 мес после заражения, у 5—9 % — через 6 мес и 0,5—1 % — в более поздние сроки [Кожемякин Л.А. и др., 1990]. В стадии СПИДа количество антител может снижаться вплоть до полного исчезновения. При получении положительного ответа — выявлении антител к ВИЧ — во избежание ложноположительных результатов анализ должен быть повторен еще один или два раза, желательно с использованием диагностикума другой серии. Положительным считается результат в том случае, если из двух — оба или из трех — два анализа отчетливо выявили антитела.

Иммуноблотинг на антитела к вирусным белкам ВИЧ в сыворотке

Антитела к вирусным белкам ВИЧ в сыворотке в норме отсутствуют.

Метод иммуноферментного анализа по определению антител к ВИЧ является скрининговым. При получении положительного результата для подтверждения его специфичности используют метод иммуноблотинга Western-blot — встречная преципитация в геле антител в сыворотке крови больного с различными вирусными белками, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесенными на нитроцеллюлозу. Определяются антитела к вирусным белкам gr 41, gr 120, gr 160, p 24, p 18, p 17 и др.

По рекомендации Российского центра по профилактике и борьбе со СПИДом обнаружение антител к одному из гликопротеинов — gr 41, gr 120, gr 160 — следует считать положительным результатом. В случае обнаружения антител к другим белкам вируса результат считается сомнительным, и такого человека следует обследовать еще дважды: через 3 и 6 мес. Отсутствие антител к специфическим белкам ВИЧ означает, что иммуноферментный метод дал ложноположительный результат. Вместе с тем в практической работе при оценке результатов метода иммуноблотинга необходимо руководствоваться инструкцией, прилагаемой фирмой к используемому набору для иммуноблотинга.

Метод иммуноблотинга применяется для лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.

Вирусные гепатиты

В настоящее время выделяют следующие формы вирусных гепатитов: гепатит А, гепатит В, гепатит С, гепатит D и гепатит Е. Для диагностики каждой из перечисленных форм вирусных гепатитов используют определенный перечень маркеров.

Вирусный гепатит А

Гепатит А (ГА, hepatitis A) — острая энтеровирусная инфекция. Возбудитель — вирус гепатита А (ВГА, HAV) — энтеровирус типа 72. Геном вируса представлен однонитчатой РНК. Вирус гепатита А содержит единственный антиген (НА-Аг). Удельный вес гепатита А в суммарной заболеваемости вирусными гепатитами составляет 70—80 %. В структуре заболеваемости гепатитом А дети составляют до 80 %, причем основная масса — дошкольники и школьники начальных классов.

Антитела IgM к вирусу гепатита А в сыворотке

Антитела IgM к вирусу гепатита А в сыворотке в норме отсутствуют.

Достоверное подтверждение диагноза ГА достигается серологическими методами — обнаружением нарастания уровня специфических антител (анти-HAV), принадлежащих к иммуноглобулинам класса М (анти-HAV IgM). При гепатите А нарастание уровня антител, относящихся к IgM, начинается еще 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 высоких показателей, чтобы быть выявленным методом ИФА. Общепринято, что анти-HAV IgM у больных обнаруживаются в начале клинических проявлений заболевания и сохраняются до 6 мес после перенесенной инфекции.

Определение анти-HAV IgM — основной тест специфической диагностики гепатита А. Нарастание анти-HAV IgG происходит в более поздние сроки — в фазу реконвалесценции — и поэтому не может служить критерием ранней диагностики гепатита А. Выявление анти-HAV IgG у здоровых людей (возможно у 30—60 % здорового населения) свидетельствует о предыдущей инфекции и иммунитете (ретроспективная диагностика).

Антиген гепатита А — НА-Аг — появляется в сыворотке крови в конце преджелтушного периода. У большинства больных сохраняется в сыворотке крови на протяжении 1—2 нед заболевания. Из-за кратковременности пребывания в сыворотке крови больного для диагностических целей не используется.

Вирусный гепатит В

Гепатит В — вирусная антропонозная инфекция. Возбудитель — вирус гепатита В (ВГВ, HBV) — относится к семейству гепаднавирусов, ДНК-содержащих вирусов, поражающих клетки печени. Вирионы ВГВ имеют наружную липопротеидную оболочку и нуклеокапсид, содержащий двунитчатую циркулярную ДНК и ДНК-зависимую ДНК-полимеразу. На рис. 8.2 представлены антигенная структура вириона и маркеры вирусного гепатита В.

В структуре ВГВ выделяют следующие антигенные системы:

- поверхностный («австралийский») антиген, HBsAg — находится в составе липопротеидной оболочки ВГВ, является маркером ВГВ, указывая на инфицированность вирусом;
- ядерный (core), HBcAg — обнаруживается в составе нуклеокапсида вирионов, свидетельствует об активной репродукции вируса;
- HBeAg — входит в состав ядра ВГВ, указывая на активность вируса и, кроме того, на его высокую вирулентность и инфекционность;
- HBxAg — расположен вблизи оболочки вириона; его роль в генезе инфекции изучается.

В диагностике вирусного гепатита В ведущее значение имеет определение комплекса маркеров гепатита. Свыше 5 % населения планеты охвачено этой инфекцией, а частота безжелтушных форм вирусного гепатита В составляет, по данным разных авторов, от 60 до 82 %.

Поверхностный антиген (HBsAg) гепатита В в сыворотке

Поверхностный антиген гепатита В в сыворотке в норме отсутствует.

Обнаружение поверхностного антигена (HBsAg) гепатита В в сыворотке подтверждает острое или хроническое инфицирование вирусом гепатита В (HBV).

При остром заболевании HBsAg выявляется в сыворотке крови в последние 1—2 нед инкубационного периода и в первые 2—3 нед клинического периода. Циркуляция HBsAg в крови может ограничиваться несколькими днями, поэтому следует стремиться к раннему

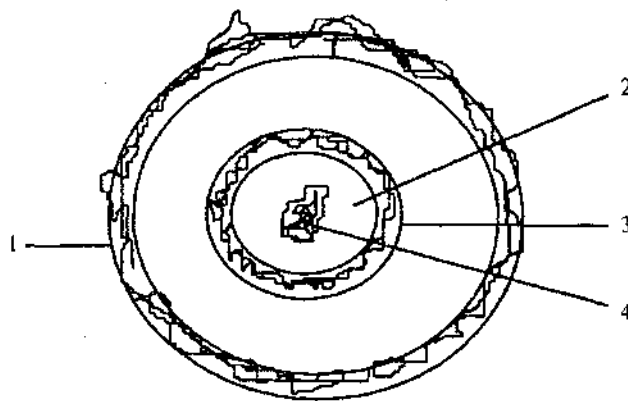


Рис. 8.2. Антигенная структура вириона вирусного гепатита В.

- 1 — наружная оболочка — поверхностный антиген (HBsAg);
 2 — антиген с (HBcAg) — коровский или ядерный антиген;
 3 — антиген с (HBeAg); 4 — ДНК-полимераза, ДНК вируса гепатита В.

первичному обследованию больных. Частота выявления HBsAg зависит от чувствительности используемого метода исследования. Метод ИФА позволяет выявить HBsAg более чем у 90 % больных. Почти у 5 % больных самые чувствительные методы исследования не обнаруживают HBsAg, в таких случаях этиология вирусного гепатита В подтверждается наличием анти-HBcAg IgM. Концентрация HBsAg в сыворотке крови при всех формах тяжести гепатита В в разгар заболевания имеет значительный диапазон колебаний, вместе с тем имеется определенная закономерность: в остром периоде существует обратная связь между концентрацией HBsAg в сыворотке и тяжестью болезни. Высокая концентрация HBsAg чаще наблюдается при легких и среднетяжелых формах болезни. При тяжелых и злокачественных формах концентрация HBsAg в крови чаще низкая, причем у 20 % больных с тяжелой формой и 30 % со злокачественной антиген в крови может вообще не обнаруживаться. Появление на этом фоне у больных антител к HBsAg расценивается как неблагоприятный прогностический признак; он определяется при злокачественных формах (фульминантных) гепатита В.

При остром течении гепатита В концентрация HBsAg в крови постепенно снижается вплоть до полного исчезновения этого антигена. HBsAg исчезает у большинства больных в течение 3 мес от начала острой инфекции. Снижение концентрации HBsAg 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 HBsAg в разгар болезни он обнаруживается в крови в течение нескольких месяцев. У больных с низкой концентрацией HBsAg исчезает значительно раньше (иногда через несколько дней после начала заболевания). В целом срок обнаружения HBsAg колеблется от нескольких дней до 4—5 мес. Максимальный срок обнаружения HBsAg при гладком течении острого гепатита В не превышает 6 мес от начала заболевания.

HBsAg может быть выявлен у практически здоровых людей, как правило, при профилактических или случайных исследованиях. В таких случаях исследуют другие маркеры вирусного гепатита В — анти-HBcAg IgM, анти-HBc IgG, анти-HBeAg и изучают функцию печени. При отрицательных результатах необходимы повторные исследования на HBsAg. Если повторные исследования крови в течение более 3 мес выявляют HBsAg, такого человека относят к хроническим носителям поверхностного антигена. Носительство HBsAg — довольно распространенное явление. В мире насчитывается более 300 млн носителей; у нас в стране — около 10 млн [Соринсон С.Н., 1987].

Исследование крови на наличие HBsAg применяют в следующих целях:

- для диагностики острого гепатита В:
 - инкубационный период;
 - острый период заболевания;
 - ранняя стадия реконвалесценции.
- для диагностики хронического носительства вируса гепатита В;
- при заболеваниях:

- персистирующем хроническом гепатите;
- циррозе печени.
- для скрининга, выявления больных в группах риска:
 - больные с частыми гемотрансфузиями;
 - больные с хронической почечной недостаточностью;
 - больные с множественным гемодиализом;
 - больные с иммунодефицитными состояниями, в том числе СПИДом.

Антитела к HBsAg (анти-HBsAg) гепатита В в сыворотке

В норме анти-HBsAg в сыворотке отсутствуют.

Антитела к поверхностному антигену гепатита В — анти-HBsAg — обнаруживаются в конце острого периода вирусного гепатита В или, чаще всего, через 3 мес от начала инфекции, изредка позже (до года) и сохраняются долго, в среднем 5 лет [Хазанов А.И., 1988]. Анти-HBsAg обнаруживаются не сразу после исчезновения HBsAg. Продолжительность фазы «окна» варьирует от нескольких недель до нескольких месяцев. Антитела к поверхностному антигену гепатита В нейтрализуют вирус и рассматриваются как признак иммунитета. Они относятся к классу IgG. Определение анти-HBsAg имеет важное значение для оценки течения гепатита В и его исходов, так как характеризует иммунный ответ конкретного больного. Это надежный критерий развития постинфекционного иммунитета и выздоровления. Выявление анти-HBsAg может служить критерием ретроспективной диагностики гепатита ранее не уточненной этиологии. **Анти-HBsAg свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции.**

Выявление антител к HBsAg играет важную роль в определении контингента для вакцинации против гепатита В. Согласно рекомендациям ВОЗ, если уровень анти-HBsAg составляет менее 10 мМЕ/л, таким лицам показана вакцинация против гепатита В, при уровне 10—100 мМЕ/л вакцинация должна быть отложена на один год, при уровне более 100 мМЕ/л вакцинация показана через 5—7 лет.

Исследование крови на наличие антител к HBsAg применяют в следующих целях:

- диагностика вирусного гепатита В в позднюю стадию реконвалесценции.
- ретроспективная диагностика перенесенного вирусного гепатита В.
- диагностика анти-HBs-положительного хронического гепатита.
- диагностика персистирующего хронического гепатита.
- оценка напряженности иммунитета после вакцинации вакциной против гепатита В.

Общие антитела к ядерному антигену гепатита В (анти-HBcAg) в сыворотке

Анти-HBcAg в сыворотке в норме отсутствуют.

HBcAg обнаруживается только в ядрах гепатоцитов. В крови в свободном виде HBcAg не выявляется. Ядерное расположение HBcAg, близкое к ядру вируса, определяет его высокую иммуногенность. Антитела к ядерному антигену гепатита В появляются первыми среди других антител, связанных с гепатитом В в сыворотке крови больных острым и хроническим вирусным гепатитом В, а также у реконвалесцентов. Общие антитела к ядерному антигену гепатита В состоят из иммуноглобулинов класса М и G. Определение общих антител к ядерному антигену гепатита В может использоваться только для ретроспективной диагностики гепатита В, так как у 5—10 % больных исследования на HBsAg дают отрицательный результат. Для того чтобы установить, в какой стадии развития находится гепатит В, необходимо дополнительное определение антител IgM. Антитела класса IgM — маркер активной репликации вируса, т.е. острой инфекции, а антитела класса IgG — перенесенной инфекции.

Антитела IgM к ядерному антигену гепатита В (анти-HBcAg IgM) в сыворотке

Анти-HBcAg IgM в сыворотке в норме отсутствуют.

Анти-HBcAg IgM обнаруживаются уже в начале острой фазы болезни, еще до появления или в первые дни желтухи, иногда даже в конце инкубации. Выявление анти-HBcAg IgM расценивают как убедительный критерий диагностики гепатита В, особенно при

отрицательных результатах исследования на HBsAg. Анти-HBcAg IgM циркулируют в крови больных в течение нескольких месяцев (2—5 мес) до периода реконвалесценции, а затем исчезают, что рассматривается как признак очищения организма от вируса гепатита В.

Исследование крови на наличие анти-HBcAg IgM применяется в следующих целях:

- диагностика острого периода гепатита В;
- диагностика периода реконвалесценции гепатита В;
- диагностика анти-HBs-положительного хронического гепатита;
- диагностика хронического носительства вируса гепатита В.

Антитела IgG к ядерному антигену гепатита В (анти-HBcAg IgG) в сыворотке

Анти-HBcAg IgG в сыворотке в норме отсутствуют.

У больных анти-HBcAg IgG появляются в острый период вирусного гепатита В и сохраняются на протяжении всей жизни. Анти-HBcAg IgG — ведущий маркер перенесенного гепатита В.

Исследование крови на наличие анти-HBcAg IgG применяется в следующих целях:

- диагностика хронического носительства вируса гепатита В при наличии HBs-антигена в сыворотке крови;
- диагностика перенесенного вирусного гепатита В.

HBеAg-антиген гепатита В в сыворотке

HBеAg-антиген в сыворотке в норме отсутствует.

HBеAg можно обнаружить в сыворотке крови большинства больных острым вирусным гепатитом В. Он обычно исчезает из крови раньше HBs-антигена. Высокий уровень HBеAg в первые недели заболевания или обнаружение его на протяжении более 8 нед дает основание заподозрить хроническую инфекцию. Этот антиген часто обнаруживается при хроническом активном гепатите вирусной этиологии. Особый интерес к определению HBеAg связан с тем, что его обнаружение характеризует активную репликативную фазу инфекционного процесса. Установлено, что высокие концентрации HBеAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности и характеризуют активную репликацию вируса. Наличие HBеAg в крови свидетельствует о высокой ее инфекциозности, т.е. присутствию в организме обследуемого активной инфекции гепатита В и обнаруживается только в случае присутствия в крови HBs-антигена. У больных хроническим активным гепатитом противовирусные препараты применяют только при обнаружении в крови HBеAg.

Наличие HBе-антигена свидетельствует о продолжающейся репликации вируса и инфекциозности больного. HBеAg-антиген — маркер острой фазы и репликации вируса гепатита В.

Исследование крови на наличие HBе-антигена применяют в следующих целях:

- диагностика инкубационного периода вирусного гепатита В;
- диагностика продромального периода вирусного гепатита В;
- диагностика острого периода вирусного гепатита В;
- диагностика хронического персистирующего вирусного гепатита В.

Антитела к HBеAg гепатита В (анти-HBеAg) в сыворотке

Анти-HBеAg в сыворотке в норме отсутствуют.

Появление анти-HBеAg-антител указывает обычно на интенсивное выведение из организма вируса гепатита В и незначительное инфицирование больного. Эти антитела появляются в острый период и сохраняются до 5 лет после перенесенной инфекции. При хроническом персистирующем гепатите анти-HBеAg обнаруживаются в крови больного вместе с HBsAg. Сероконверсия, т.е. переход HBеAg в анти-HBеAg при хроническом активном гепа-

тите, чаще прогностически благоприятна, но такая же сероконверсия при выраженной цирротической трансформации печени прогноза не улучшает.

Исследование крови на наличие анти-НВеАg применяют в следующих целях:

- диагностика вирусного гепатита В:
 - начальная стадия заболевания,
 - острый период инфекции,
 - ранняя стадия реконвалесценции,
 - реконвалесценция,
 - поздняя стадия реконвалесценции;
- диагностика перенесенного вирусного гепатита В в недалеком прошлом;
- диагностика хронического персистирующего вирусного гепатита В.

Вирусный гепатит С

Гепатит С (ГС, hepatitis C) — вирусное заболевание, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и легких форм и склонное к хронизации процесса. Возбудитель — вирус гепатита С (ВГС) — имеет сходство с флавовирусами, содержит РНК.

Примерно 90 % всех случаев посттрансфузионных гепатитов связаны с ВГС. Среди доноров антитела к вирусу гепатита С (анти-ВГС) обнаруживают в 0,2—5 % случаев. У 40—75 % пациентов регистрируется бессимптомная форма болезни, у 50—75 % больных острым ВГС формируется хронический гепатит, у 20 % из них развивается цирроз печени. Важная роль ВГС отводится и в этиологии гепатоклеточной карциномы.

Антитела к вирусу гепатита С в сыворотке

Антитела к вирусу гепатита С в сыворотке в норме отсутствуют.

Диагностика гепатита С основана на обнаружении суммарных антител к ВГС методом ИФА, которые появляются в первые 2 нед заболевания и свидетельствуют о возможной инфицированности вирусом или перенесенной инфекции. Анти-ВГС-антитела могут сохраняться в крови реконвалесцентов на протяжении 8—10 лет с постепенным снижением их концентрации. Возможно позднее обнаружение антител спустя год и более после инфицирования. При хроническом гепатите С антитела определяются постоянно и в более высоких титрах. Существующие в настоящее время тест-системы для диагностики ВГС основаны на определении антител класса IgG, поэтому разрабатываются тест-системы нового поколения, которые позволят верифицировать активную инфекцию (определять антитела класса IgM). Антитела класса IgM могут выявляться не только при остром ВГС, но и при хроническом гепатите С. Снижение их уровня в процессе лечения больных хроническим гепатитом С может свидетельствовать об эффективности лекарственной терапии. Обнаружение антител к ВГС методом ИФА требует подтверждения способом иммуноблотинга для исключения ложноположительного результата исследования.

Определение антител к вирусу гепатита С используют для диагностики острого и хронического гепатита С, персистирующего хронического гепатита. Вирус гепатита С может быть причиной развития цирроза и рака печени, поэтому данное исследование показано при этих заболеваниях.

Иммуноблотинг на антитела к белкам вируса гепатита С в сыворотке

Антитела к вирусу гепатита С в норме отсутствуют.

Метод иммуноферментного анализа, применяемый для определения антител к ВГС, является скрининговым. В случае получения положительного результата для подтверждения его специфичности используют метод иммуноблотинга Western-blot — встречную преципитацию в геле антител в сыворотке крови больного с различными вирусными белками, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесенными на нитроцеллюлозу. Исследование считается положительным, если выявляются антитела к

белкам интенсивностью +1 к 2 или более антителам ВГС. Специфичными для ВГС являются антитела к белкам — Core, NS3-1, NS3-2, NS1, NS5.

Иммуноблотинг на вирус гепатита С служит подтверждающим тестом специфичности метода ИФА.

Вирусный гепатит D

Гепатит D — вирусная инфекция, протекающая вследствие биологических особенностей вируса исключительно в виде ко- или суперинфекции при гепатите B, характеризующаяся тяжелым течением часто с неблагоприятным исходом.

Возбудитель — вирус гепатита D (ВГD) — по своим биологическим свойствам приближается к вириоидам — обнаженным молекулам нуклеиновых кислот. Печень человека — единственное место репликации ВГD. Известно существование двух вариантов инфекции: коинфекция (одновременное заражение ВГВ и ВГD) и суперинфекция (заражение HBsAg-позитивных пациентов). Сочетание ВГВ и ВГD сопровождается развитием более тяжелых форм патологического процесса, что определяется главным образом действием ВГD. Летальность при суперинфекции достигает 5–20 %. Инфицирование дельта-вирусом может вызывать острое заболевание, заканчивающееся выздоровлением, или формировать хроническое носительство ВГD.

При гепатите D могут отсутствовать в крови маркеры гепатита B — анти-HBc и HBs-антиген — и наблюдается угнетение ДНК-полимеразной активности, так как ВГD ингибирует репликацию вируса гепатита B.

Антитела IgM к вирусу гепатита D в сыворотке

Антитела IgM к вирусу гепатита D в сыворотке в норме отсутствуют.

Антитела ВГD IgM (анти-ВГD IgM) появляются в острый период «дельта-инфекции». По мере выздоровления при ВГD происходит элиминация вируса из печени и исчезновение анти-ВГD IgM. При хронизации процесса наблюдается персистирование ВГD в ткани печени и анти-ВГD IgM в высокой концентрации в крови. Антитела ВГD IgM говорят об активной репликации вируса.

Антитела IgG к вирусу гепатита D в сыворотке

Антитела IgG к вирусу гепатита D в сыворотке в норме отсутствуют.

Антитела ВГD IgG (анти-ВГD IgG) появляются в период реконвалесценции, и их концентрация постепенно снижается в течение нескольких месяцев. Определение антител ВГD IgG может служить критерием ретроспективной диагностики гепатита ранее не уточненной этиологии.

Применение метода определения антител IgG к вирусу гепатита D:

- диагностика острого вирусного гепатита D — период реконвалесценции;
- диагностика хронического персистирующего гепатита;
- диагностика хронического носительства.

Вирусный гепатит E

Возбудителем вирусного гепатита E (ВГЕ) является РНК-вирус. Для заболевания характерен фекально-оральный путь передачи, преимущественно водный. Инкубационный период болезни — около 35 сут. Клиническое течение острого ВГЕ сходно с ВГА. Существенно тяжелее заболевание протекает у беременных, особенно в III триместре.

Для специфической диагностики ВГЕ используются методы ИФА, основанные на выявлении антител класса IgM. Обнаружение в крови повышенного уровня анти-ВГЕ IgM служит лабораторным подтверждением диагноза.

Клиническое применение маркеров для диагностики вирусных гепатитов, проведения дифференциальной диагностики между различными формами гепатитов, оценки стадии течения вирусных гепатитов суммированы в табл. 8.4–8.7.

Т а б л и ц а 8.4. Клиническое применение маркеров гепатитов (наборы тестов)

Интерпретация результатов	Маркеры вирусного гепатита В								
	HBsAg	anti-HBc IgM	anti-HBc Total	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	anti-HAV IgM	anti-HAV Total	anti-HCV
Дифференциальная диагностика острого гепатита В	+	+					+		+
Мониторинг больных острым гепатитом В	+	+	+	+	+	+			
Диагностика носительства вируса гепатита В	+		+		+	+			
Мониторинг хронического гепатита В	+				+	+			
Обследование доноров крови				+					
Мониторинг вакцинации				+				+	+
Дородовый скрининг	+				+				+
Послеродовый мониторинг	+			+					+
Эпидемиологический скрининг	+		+	+				+	+

Т а б л и ц а 8.5. Дифференциальная диагностика острых вирусных гепатитов (использование рекомендуемого набора маркеров)

Интерпретация результатов исследования	HBsAg	anti HAV-IgM	anti HCV	anti HBc-IgM	дополнительные маркеры
Ранний острый или хронический гепатит В	+				анти-BGD; HBe; anti-HBe; anti-HBc total; anti-HBs
Острый гепатит В. Носительство вируса гепатита В	+			+	анти-BGD; HBe; anti-HBe; anti-HBc total; anti-HBs
Острый или хронический гепатит С			+		
Ранняя фаза острого гепатита А		+			
Острый или перенесенный гепатит В				+	anti-HBs
Хронический гепатит В и острый или хронический гепатит С	+		+		анти-BGD, anti-HBc total
Острый или перенесенный гепатит В и острый или хронический гепатит С			+	+	анти-BGD, anti-HBc total, АЛТ, повторно anti HCV

Т а б л и ц а 8.6. Клиническое значение маркеров гепатитов (при обнаружении их в крови)

Интерпретация результатов	Маркеры вирусного гепатита В								
	HBsAg	anti-HBc IgM	anti-HBc total	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	anti-HAV IgM	anti-HAV total	anti-HCV
Ранняя фаза острого гепатита В	+				+				
Острая инфекция гепатита В	+	+	+		+	+			
Ранняя стадия реконвалесценции	+	+	+			+			
Хронический гепатит В без сероконверсии	+		+		+				
Хронический гепатит В с сероконверсией	+		+			+			
Стадия реконвалесценции гепатита В		+	+	+		+			
Поздняя стадия реконвалесценции гепатита В		+	+	+		+			
Перенесенный вирусный гепатит В			+	+		+			

Интерпретация результатов	Маркеры вирусного гепатита В								
	HBsAg	anti-HBc IgM	anti-HBc total	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	anti-HAV IgM	anti-HAV total	anti-HCV
Состояние после вакцинации вакциной вируса гепатита В				+					
Ранняя фаза острого гепатита А							+		
Период реконвалесценции гепатита А							+	+	
Состояние после вакцинации вакциной гепатита А								+	
Вирусный гепатит С									+

Таблица 8.7. Оценка стадий течения вирусного гепатита В (при выявлении HbsAg-антигена)

Интерпретация результатов	Маркеры вирусного гепатита В						
	HBsAg	HBeAg	анти-HBe	анти-HBs	анти-HBc IgM	анти-HBc IgG	АлТ/АсТ
Редкий вариант носительства	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	В норме
Инкубационный период. Начальная стадия заболевания	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	В норме или (+)
Продромальный период. Хроническая инфекция	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	В норме или (+)
Острый период вирусного гепатита. Хроническая инфекция	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	Повышены
Ранняя стадия реконвалесценции. Хроническое носительство	(+)	(-)	(+)	(-)	(+/-)	(+)	В норме
Реконвалесценция	(-)	(-)	(+)	(-)	(+/-)	(+)	В норме или (+)
Поздняя стадия реконвалесценции. Инфекция в недалеком прошлом	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	В норме
Инфекция в прошлом	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	В норме
Инфекция в далеком прошлом	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	В норме
Состояние после вакцинации	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	В норме
Анти-HBs(+) хронический гепатит	(-)	(-)	(+)	(+)	(+/-)	(+)	Повышены

ПЕРИОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ В КРОВИ МАРКЕРОВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В ПРИ ОСТРОМ ПРОЦЕССЕ:

- 1) **поверхностный HBs-антиген** — с инкубационного периода до периода ранней реконвалесценции (5,5—6 мес);
- 2) **антиген HBe** обнаруживается в инкубационный и продромальный периоды (до 3,5 мес); его выявление свидетельствует о репликации вируса;
- 3) **антитела к HBe-антигену** появляются в острый период заболевания (3—4-й месяц) и сохраняются до нескольких лет;
- 4) **антитела класса IgM к ядерному антигену (анти-HBc-IgM)** обнаруживаются в продромальном периоде и сохраняются до периода реконвалесценции (со 2-го по 6-й месяц заболевания);
- 5) **антитела класса IgG к ядерному антигену (анти-HBc-IgG)** возникают в продромальном периоде и сохраняются на протяжении всей жизни (ведущий маркер вирусного гепатита В);
- 6) **антитела к поверхностному Hbs-антигену (анти-HBs)** появляются в стадии поздней реконвалесценции (6-й месяц) и сохраняются до 5 лет.

Цитомегаловирусная инфекция

Возбудитель цитомегаловирусной инфекции принадлежит к семейству Herpesviridae (вирус герпеса человека 5), подсемейству бета, роду Cytomegalovirus (CMV — ЦМВ). Как и другие вирусы этого семейства, ЦМВ способен вызывать персистентную и латентную инфекцию и реактивироваться в условиях ослабления иммунитета. ЦМВ распространен повсеместно. От 0,5 до 2,5 % новорожденных инфицируются им в период внутриутробного развития, 10 % из них погибают в течение года. Инфицирование плода может вызвать нарушение функциональных механизмов дифференцировки клеток и тканей органов. Примерно 10—60 % детей заражаются при прохождении через родовые пути и в первые 6 мес жизни через грудное молоко [Гришаев М.П., 1996].

Антитела IgM и IgG к цитомегаловирусу в сыворотке

Антитела IgM к цитомегаловирусу в сыворотке в норме отсутствуют.

В серологической диагностике ЦМВ инфекции используют много реакций, однако понастоящему полезны те из них, которые могут выявить антитела, относящиеся к классам IgM и IgG.

Наличие антител IgM свидетельствует о свежем инфицировании или реактивации латентной и персистентной инфекции. Однако повышение антител класса IgM может не выявляться в течение первых 4 нед после начала заболевания. В то же время до 2 лет после выздоровления титры могут оставаться высокими. В связи с этим однократное определение уровня антител IgM бесполезно при оценке остроты инфекции. Важно наблюдать за изменением уровня антител IgM (нарастание их уровня или снижение). Наличие антител IgM у беременных является показанием для кордоцентеза и исследования крови плода на наличие антител IgM. При наличии антител IgM он считается инфицированным.

Известно, что 15—20 % вирусных гепатитов обусловлено поражением печени ЦМВ [Гришаев М.П., 1996]. Кроме того, продукты генов ЦМВ способны трансаktivировать экспрессию HBs- и Сoг-антигенов вирусного гепатита В. Поэтому, возможно, ЦМВ играет этиологическую роль в возникновении карцином печени. Установлена связь ЦМВ-инфекции с развитием сахарного диабета. ЦМВ поражает многие типы клеток крови и может персистировать в моноцитах, макрофагах, мегакариоцитах, что в ряде случаев приводит к тромбоцитопении.

Группой наибольшего риска для ЦМВ-инфекции являются лица с искусственной или естественной иммуносупрессией — ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов, тканей, клеток, онкологические больные.

При оценке результатов выявления антител IgM следует учитывать, что наличие циркулирующих ревматоидных факторов может привести к ложноположительным результатам исследования.

Антитела IgG появляются в период реконвалесценции и у переболевших сохраняются до 10 лет. Частота выявления антител класса IgG может достигать 100 % среди различных групп населения.

Определение антител IgM и IgG к цитомегаловирусу. Диагностика острого периода цитомегаловирусной инфекции, в том числе при иммунодефицитных состояниях, СПИДе, лимфопролиферативных заболеваниях.

Герпетическая инфекция

Герпесвирусы человека типа 1 (HSV-1) и типа 2 (HSV-2) характеризуются эффективным разрушением зараженных клеток, относительно коротким репродуктивным циклом и способностью пребывать в латентной форме в ганглиях нервной системы. Ранее считалось, что HSV-1 вызывает преимущественно назолабиальный герпес, а HSV-2 — генитальный. В настоящее время установлено, что оба возбудителя вызывают герпетические поражения и той, и другой локализации. Генерализованный герпес чаще вызывает HSV-2. Основным методом диагностики герпетической инфекции в настоящее время является серологический — выявление антител к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 в сыворотке.

Антитела к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 в сыворотке

Антитела к вирусу простого герпеса обнаруживают у 80—90 % взрослых людей. В развитых странах Западной Европы генитальный герпес встречается в 7 раз чаще, чем сифилис, и занимает второе место среди инфекций, передающихся половым путем после трихомониаза. Однократное определение уровня антител к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 в сыворотке не дает желаемых результатов. Важно наблюдать за динамикой уровня антител (нарастание их уровня или снижение). При острой инфекции или реактивации вируса нарастает уровень антител к вирусу простого герпеса типа 1 и 2. Пик титров антител к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 в крови отмечают через 4—6 нед после развития клинической картины заболевания. Реинфекция у лиц с существующими до этого антителами не вызывает существенного изменения в титре антител даже при выраженной клинической картине.

Метод определения антител к вирусу простого герпеса типа 1 и 2 применяют для диагностики герпетической инфекции, в том числе при иммунодефицитных состояниях, СПИДе, лимфопролиферативных заболеваниях.

Корь

Возбудитель кори — *polinosa morbillatum* — относится 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. Заболеваемость корью выше в холодный период года (с ноября по март); через каждые 2—4 года наблюдается подъем заболеваемости. Для лабораторной диагностики кори используют РТГА, РСК и метод иммуноферментного анализа.

Антитела IgM и IgG к вирусу кори в сыворотке

Антитела IgM к вирусу кори в сыворотке в норме отсутствуют.

Серологические методы исследования подтверждают диагноз, особенно стертые, атипичные формы. Наиболее часто используют РТГА и РСК. Специфическая диагностика является ретроспективной, поскольку в этих реакциях учитывают нарастание титра антител в парных сыворотках. Первую пробу крови берут не позже 3-го дня периода высыпаний, вторую — спустя 10—14 дней. Диагноз считается верифицированным только при нарастании титра антител в 4 раза и более. Метод иммуноферментного анализа выявляет антитела классов IgM и IgG.

Антитела IgM появляются в острый период инфекции (пик к 10-му дню) и могут сохраняться до 2 лет (обычно исчезают к 90-му дню). Вероятность выявления антител IgM в период высыпаний наибольшая. Антитела IgM определяют диагностику острого периода коревой инфекции. Ложноположительные реакции можно получить при хроническом активном гепатите, СКВ, инфекционном мононуклеозе.

Антитела IgG появляются в период реконвалесценции и у переболевших сохраняются до 10 лет. Появление антител IgG в конце острого периода заболевания является прогностически благоприятным признаком. С помощью антител IgG ретроспективно определяют диагностику кори и оценивают напряженность противокоревой иммунитета.

Вирусный паротит

Возбудитель эпидемического паротита относится к миксовирусам. Эпидемическим паротитом чаще болеют дети 3—10 лет. В распространении инфекции большое значение имеют бессимптомные формы эпидемического паротита. Частота этих форм составляет 21,8—88 % по отношению к общему числу инфицированных [Матковский В.С., Казанцев А.П., 1970]. Основным методом лабораторной диагностики эпидемического паротита является определение антител классов IgM к вирусу паротита в сыворотке.

Антитела IgM к вирусу паротита в сыворотке

Антитела IgM к вирусу паротита в сыворотке в норме отсутствуют.

Дети до 2 лет болеют эпидемическим паротитом редко, но затем заболеваемость возрастает и достигает пика к 5—9 годам. Диагностика основывается на клинической картине забо-

левания. Серологическое подтверждение острой инфекции может быть получено с помощью иммуноферментного метода, позволяющего определять антитела класса IgM. Антитела IgM появляются в острый период инфекции (в первые дни заболевания) и сохраняются до 2 лет [Казанцев А.П., 1988].

Антитела IgM к вирусу паротита применяют для диагностики острого периода паротита.

Ветряная оспа

Ветряная оспа и опоясывающий герпес — инфекционные болезни, вызываемые одним и тем же вирусом. Восприимчивость к ветряной оспе всеобщая, но главным образом поражаются дети от 6 мес до 7 лет. В типичных случаях заболевания, т.е. у большинства больных, диагностика заболевания основана на клинических данных. Для лабораторного подтверждения диагноза используют иммуноферментный метод.

Антитела IgM к вирусу ветряной оспы в сыворотке

Антитела IgM к вирусу ветряной оспы в сыворотке в норме отсутствуют.

Верифицировать диагноз можно используя метод иммуноферментного анализа, с помощью которого выявляют антитела класса IgM. Антитела IgM появляются в острый период инфекции и сохраняются до 2 лет.

Определение антител IgM к вирусу ветряной оспы необходимо для диагностики острого периода ветряной оспы.

Т-клеточный лейкоз

HTLV I и HTLV II (human T-lymphotropic virus) относятся к группе ретровирусов. Вирус HTLV I обнаруживают у больных Т-клеточным лейкозом, а вирус HTLV II — у больных так называемым волосатоклеточным лейкозом. Обе формы лейкоза характеризуются злокачественной трансформацией Т-лимфоцитов.

Т-клеточный лейкоз встречается спорадически в Европе и Северной Америке, а эндемическая форма — в южной части Японии и странах Карибского моря. Инфекция HTLV протекает как лихорадочное заболевание с обратимым процессом Т-клеточной пролиферации, лишь дополнительные транслокации приводят к злокачественной пролиферации. Вирус HTLV I повышает риск появления транслокаций. Выявление антител к вирусу Т-клеточного лейкоза помогает клиницисту в установлении этиологических причин лихорадки неясного генеза. У больных антитела появляются в конце острого периода заболевания, но не у всех. Различают две основные формы клеток при Т-клеточном лейкозе: клетки хелперы/индукторы (маркер CD4) или супрессоры/цитотоксические клетки (маркер CD8). Хелперный тип протекает как агрессивный лейкоз с высоким лейкоцитозом и относительно короткой продолжительностью жизни. Если клетки в основном несут маркер CD8, прогноз заболевания более благоприятен [Лысенко А.Я., 1995].

Современные эпидемиологические исследования показали смешанное присутствие обоих вирусов (HTLV I и HTLV II) среди различных групп населения, относящихся к группам высокого риска (частые внутривенные введения лекарств и состояние после трансфузий).

Антитела к вирусу Т-клеточного лейкоза (HTLV)

Антитела к вирусу Т-клеточного лейкоза в сыворотке в норме отсутствуют.

Для выявления антител к вирусам HTLV I и HTLV II используют иммуноферментные наборы, которые имеют высокую чувствительность и специфичность. Исследование скрининговое, и для подтверждения первично выявленных положительных результатов необходимо проведение иммуноблотинга.

HTLV вирус может быть возбудителем следующих заболеваний:

- острые и хронические лейкозы;
- острый и хронический лимфолейкозы;
- Т-клеточная лимфома;

- синдром Сезари;
- волосатоклеточный лейкоз;
- лимфаденопатии;
- лимфопролиферативные заболевания.

Краснуха

Возбудитель краснухи относится к РНК-вирусам. Заболевание широко распространено во всех странах. Для серологической диагностики используют РТГА и ИФА.

Антитела IgG и IgM к вирусу краснухи в крови

Антитела IgG и IgM к вирусу краснухи в крови в норме отсутствуют.

Точный диагноз краснухи можно установить, либо выделив и идентифицировав вирус, либо на основании изменений титров специфических антител.

Специфические антитела в реакции торможения гемагглютинации можно обнаружить на 2-й день после появления высыпаний, причем их количество увеличивается в течение последующих 10—21 дня. Диагностическое значение имеет четырехкратный или больший подъем титра антител.

Для диагностики краснухи используют также иммуноферментный анализ на выявление специфических антител классов IgM и IgG. Динамика выявления антител при использовании иммуноферментного метода соответствует результатам реакции торможения гемагглютинации. Антитела IgM появляются в острый период инфекции. Наличие специфических антител класса IgM свидетельствует о недавно произошедшем заражении краснухой (в пределах 2 мес), однако в некоторых случаях они могут сохраняться до 1 года. На первом году жизни у детей с врожденной краснухой часто обнаруживают специфические антитела класса IgM, они могут исчезнуть на 3-м или 4-м году жизни. Определение антител класса IgM необходимо для диагностики острого периода заболевания.

Антитела IgG появляются в период реконвалесценции и у переболевших сохраняются до 10 лет и более. Определение антител класса IgG используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета и определения инфекции в анамнезе.

Грипп

Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов, включающих 3 рода вирусов гриппа: А, В, С. Вирусы гриппа содержат РНК и наружную оболочку, в которой размещены 2 антигена — гемагглютинин и нейраминидаза, способные менять свои свойства, особенно у вируса типа А.

Антитела к вирусу гриппа А и В в сыворотке

Возбудитель заболевания точно идентифицируют посредством РСК или методом иммуноферментного анализа. При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5—7 дней, диагностическим считается нарастание титра антител не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

По сравнению с РСК метод иммуноферментного анализа отличается большей чувствительностью. Как и при РСК, для использования в диагностических целях иммуноферментного анализа требуется сравнение уровня антител в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и конце заболевания.

Определение уровня антител к вирусу гриппа А и В необходимо для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряженности поствакцинального иммунитета, диагностики гриппа А и В.

Парагрипп

Известно 4 типа вирусов парагриппа — 1, 2, 3, 4; все они относятся к РНК-вирусам. Выделение вируса в окружающую среду происходит в течение первой недели заболевания. В

межэпидемическое по гриппу время парагриппозные заболевания составляют до 15—30 % всех острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Точную идентификацию возбудителя заболевания проводят посредством РСК или методом иммуноферментного анализа.

Антитела к вирусу парагриппа 1, 2, 3, 4 в сыворотке

При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5—7 дней, диагностическим считается нарастание титра антител не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

По сравнению с РСК метод иммуноферментного анализа отличается большей чувствительностью. Как и при РСК, для использования в диагностических целях иммуноферментного анализа требуется сравнение уровня антител в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и конце заболевания.

Определение антител к вирусу парагриппа 1, 2, 3, 4 необходимо для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряженности 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. Аденовирусными инфекциями чаще всего болеют младенцы и дети. Среди острых респираторных заболеваний в межэпидемическое время удельный вес аденовирусных инфекций колеблется от 3 до 20 %, во время вспышек может достигать до 80—90 % [Матковский В.С., Казанцев А.П., 1970].

Антитела к аденовирусам в сыворотке

Точную идентификацию возбудителя заболевания проводят посредством РСК или методом иммуноферментного анализа.

При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5—7 дней, диагностическим считается нарастание титра антител не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

По сравнению с РСК метод иммуноферментного анализа отличается большей чувствительностью. Как и при РСК, для использования в диагностических целях иммуноферментного анализа требуется сравнение уровня антител в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и конце заболевания.

Определение антител к аденовирусам применяется для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряженности поствакцинального иммунитета, диагностики аденовирусных инфекций.

Респираторно-синцитиальная инфекция

Респираторно-синцитиальный вирус относится к парамиксовирусам. Заболевание характеризуется преимущественным поражением органов дыхания (бронхиты, пневмонии). Респираторно-синцитиальный вирус является важнейшим возбудителем респираторных заболеваний у детей младшего возраста и частой причиной патологии нижних отделов дыхательных путей у младенцев.

Антитела к респираторно-синцитиальному вирусу в сыворотке

Точную идентификацию возбудителя заболевания проводят посредством РСК или методом иммуноферментного анализа.

При РСК исследование проводят в начале заболевания и через 5—7 дней, диагностическим считается нарастание титра антител не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток, но этот метод менее чувствителен у детей в возрасте до 4 мес.

По сравнению с РСК метод иммуноферментного анализа отличается большей чувствительностью при выявлении уровня подъема антител у новорожденных. Как и при РСК, для использования в диагностических целях иммуноферментного анализа требуется сравнение

уровня антител в пробах сыворотки, полученных от больных в начале и конце заболевания. Повышенный уровень антител при однократном исследовании может указывать на ранее перенесенную инфекцию. Повторная инфекция сопровождается повышением уровня антител при исследовании в динамике.

Определение антител к респираторно-синцитиальному вирусу необходимо для диагностики острых респираторных вирусных инфекций, оценки напряженности поствакцинального иммунитета, диагностики аденовирусных инфекций.

Инфекционный мононуклеоз

Вирус Эпштейна—Барр — вирус из группы герпеса, обладает тропизмом к В-лимфоцитам, длительно персистирует в клетках хозяина в виде латентной инфекции. Вирус Эпштейна—Барр вызывает заболевание — инфекционный мононуклеоз, который широко распространен во всем мире. С вирусом Эпштейна—Барр связывают этиологию и лимфомы Беркитта. Лабораторные исследования в зависимости от применяемых методов позволяют выявить антитела различного класса.

Антитела к вирусу Эпштейна—Барр в сыворотке

Из серологических методов диагностики заболевания наиболее распространена реакция Пауля—Бунелля, направленная на выявление гетерофильных антител в сыворотке. **Диагностический титр — 1:32 и выше.** Антитела к эритроцитам барана называют гетерофильными антителами, которые можно обнаружить у 50 % детей, у 90—95 % подростков и взрослых с мононуклеозом. Если исследование проводят в 1-ю неделю заболевания, то у 10—15 % пациентов с мононуклеозом результаты могут быть отрицательными. Если клиническая картина сходна с таковой при инфекционном мононуклеозе, то исследование на наличие гетерофильных антител следует повторить на 2-й или 3-й неделе заболевания. Уровень гетерофильных антител снижается по окончании острого периода инфекционного процесса, однако их титр можно определить в течение 9 мес после появления клинических симптомов. На смену методу определения антител к эритроцитам барана с титрованием в пробирке пришел метод «одного пятна», который более чувствителен и специфичен.

Следует отметить, что спектр выпускаемых фирмами диагностических тест-систем, основанных на определении титра антител, очень широк, поэтому необходимо ориентироваться на диагностический титр антител, указанный в инструкции к системам.

Если гетерофильные антитела не выявляются, а клиническая картина соответствует инфекционному мононуклеозу, надо исследовать сыворотку крови на специфические антитела IgM и IgG в ИФА. Диагностическим критерием первичной инфекции является обнаружение антител класса IgM, представляющих собой антитела к антигену вирусного капсида. Антитела IgM появляются в острой стадии заболевания и исчезают через 1—3 мес. Практически у всех пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз, имеются антитела, относящиеся к IgG (также антитела к капсидному антигену вируса), которые сохраняются пожизненно. Вследствие этого антитела из IgG целесообразно использовать главным образом в качестве ретроспективного критерия инфицирования вирусом Эпштейна—Барр, но нельзя применять для диагностики первичной инфекции.

Определение антител к вирусу Эпштейна—Барр необходимо для диагностики инфекционного мононуклеоза и хронических инфекций, вызванных вирусом Эпштейна—Барр.

Антитела к вирусу Эпштейна—Барр можно выявлять при вторичных иммунодефицитных состояниях, в том числе СПИДе, карциноме носоглотки, лимфоме Беркитта.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Инфекции, вызываемые стрептококками А, В, С, D, F, G

Стрептококки относятся к самым распространенным возбудителям бактериальных инфекций у человека. На основании антигенных различий большая часть стрептококков, выделенных от человека, относится 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 гнездятся в женских половых путях и на слизистых оболочках глотки и прямой кишки.

Стрептококки групп С и G представляют собой комменсалы, но они способны вызывать фарингиты.

Стрептококки группы D часто служат причиной инфекции мочевых путей у больных с их структурными аномалиями и более чем в 10 % случаев относятся к этиологическим факторам при бактериальном эндокардите [Биргер М.О., 1982].

Антитела к стрептококкам А, В, С, D, F, G в сыворотке

Ведущее место в диагностике заболеваний, вызываемых стрептококком, занимают бактериологические методы. Серологическая диагностика направлена на выявление титра антител в сыворотке больного. Диагностическим считается нарастание титра антител через 10—14 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток. Однократное исследование диагностического значения не имеет, так как практически у 100 % взрослых в сыворотке определяются антитела к стрептококкам. Кроме антител к стрептококкам, важное значение для диагностики стрептококковой инфекции имеет определение антистрептолизина-О.

Определение антител к стрептококкам применяется для диагностики стрептококковой инфекции при:

- катаральной, лакунарной, фолликулярной ангине;
- рожистом воспалении, скарлатине, гломерулонефрите, ревматизме;
- септических состояниях;
- гнойных воспалительных процессах, вызванных стрептококком;
- хронических воспалительных заболеваниях легких.

Инфекции, вызываемые стафилококками

Стафилококк — один из наиболее часто встречающихся микробов, который у человека чаще всего вызывает гнойные заболевания и осложнения при соматических и хирургических заболеваниях. Ведущими методами диагностики заболеваний, вызываемых стафилококком, являются бактериологические. Серологическая диагностика направлена на выявление титра антител в сыворотке больного.

Антитела к стафилококкам в сыворотке

Диагностическим считается нарастание титра антител через 7—10 сут при исследовании парных сывороток. Однократное исследование диагностического значения не имеет, так как практически у 100 % взрослых в сыворотке определяются антитела к стафилококкам.

Определение антител к стафилококкам необходимо для диагностики гнойно-септических процессов, вызванных золотистым стафилококком при:

- воспалительных заболеваниях легких;
- флегмонах, абсцессах, фурункулезе, ангине;
- перитоните, сепсисе, пиелонефрите;
- стафилококковых пищевых отравлениях.

Инфекции, вызываемые пневмококками

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) чаще всего встречается как возбудитель пневмонии, у маленьких детей он может вызывать менингит, а у взрослых — изредка сепсис. Лабораторная диагностика пневмококковых инфекций складывается в основном из бактериоскопического и бактериологического исследований, серологическая диагностика играет вспомогательную роль.

Антитела к пневмококку в сыворотке

Серологическая диагностика направлена на выявление титра антикапсулярных антител в сыворотке крови больного. Диагностическим считается нарастание титра антител через 7—10 сут при исследовании парных сывороток.

Определение антител к пневмококку необходимо для диагностики пневмококковой инфекции при воспалительных заболеваниях легких, серозных и гнойных менингитов.

Инфекции, вызываемые гемофильной палочкой

Палочка инфлюэнцы 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, причем чаще стали распознаваться случаи поражения взрослых. Выделение палочки инфлюэнцы при бактериологических посевах из носоглотки диагностического значения не имеет ввиду широкого распространения носительства палочки среди здоровых людей (у 90 %). Для диагностики исследуют кровь, мочу, жидкость из плевры, суставов, спинномозговую жидкость и др.

Антитела к гемофильной палочке в сыворотке

Определение антител к гемофильной палочке в сыворотке — ретроспективный метод диагностики заболевания, так как необходимо исследовать сыворотку в 1-ю неделю заболевания и через 10—14 сут. Диагностическим считается нарастание титра антител через 10—14 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток.

Определение антител к гемофильной палочке необходимо для диагностики инфекций при:

- хронических гнойных воспалительных заболеваниях легких (бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого, пневмония);
- менингитах;
- септических артритах, целлюлитах, эпиглотиде.

Менингококковая инфекция

Возбудителем менингококковой инфекции является грамотрицательный диплококк *Neisseria meningitidis*. Выделяют 5 серологических типов менингококка — А, В, С, D, Е. В период эпидемий преобладает тип А, во внеэпидемический период — тип В. В диагностике менингококковой инфекции главное место занимает бактериологический метод исследования. Однако культивирование менингококков и их выделение в чистой культуре удается лишь у 30—40 % больных. В связи с этим для диагностики используют серологические методы, наиболее чувствительны и информативны из них — РНГА и иммуноферментный.

Антитела к менингококку в сыворотке

Сыворотку крови больного исследуют на 1—3-й день от начала заболевания и на 7—10-й день. Диагностическим считается нарастание титра антител через 7—10 сут не менее чем в 4 раза.

Определение антител к менингококку применяется для диагностики менингококковой инфекции при бактериальных менингитах и серозных менингитах, уретритах.

Антигены *Neisseria meningitidis* в спинномозговой жидкости

Важное значение для ранней диагностики менингококковой инфекции имеет исследование спинномозговой жидкости у пациентов с менингеальной симптоматикой для выявления антигенов *Neisseria meningitidis*. Для этих целей в настоящее время выпускается множество диагностических тест-систем «Менинго-кит». В основе тест-систем лежит латекс-тест. При наличии антигенов менингококков в спинномозговой жидкости латекс-тест становится положительным, результат можно получить в течение 15—30 мин.

Бруцеллез

Возбудитель бруцеллеза — бруцеллы — мелкие неподвижные грамотрицательные бактерии. При постановке диагноза бруцеллеза полученные клинико-эпидемиологические данные должны быть подтверждены лабораторно. С этой целью используют бактериологический и серологический методы исследования.

Антитела к возбудителю бруцеллеза в сыворотке

Антитела к возбудителю бруцеллеза в крови в норме отсутствуют.

Диагностический титр при реакции агглютинации — 1:200 и выше.

Самым надежным серологическим тестом определения антител к возбудителю бруцеллеза в сыворотке является стандартный тест пробирочной агглютинации (реакция Райта), посредством которой определяют уровень антител, реагирующих главным образом с липополисахаридными антигенами бруцелл. Увеличение титров антител в 4 раза и более в пробах сыворотки крови, полученных с интервалом в 1—4 нед, позволяет идентифицировать этиологический фактор заболевания. У большинства больных титры специфических антител повышаются на 3—5-й день от начала заболевания. Достоверным считается титр антител не менее 1:200 с последующим его нарастанием. Причиной ложноположительных результатов могут служить проведение кожной пробы на бруцеллез, вакцинация против холеры, а также инфекции, вызванные холерным вибрионом, иерсиниями.

Агглютинирующие антитела IgG можно определить в реакции агглютинации экстрагированием с 2-меркаптоэтанолом. Антитела IgG появляются на 2—3-й неделе от начала заболевания, их титры достигают максимума примерно через 8 нед и сохраняются весь период активной инфекции, благодаря чему они свидетельствуют о продолжающемся активном инфекционном процессе. На фоне проводимого лечения титры антител IgG быстро снижаются и в течение года приближаются к нулю. При рецидивах уровень антител IgG снова повышается. Наличие однократного повышения титра антител IgG >1:160 является надежным объективным указанием на текущую или недавно имевшую место инфекцию. После лечения и выписки больного из стационара рекомендуется проведение серологических исследований в течение первого года через 1, 2, 3, 6, 9, 12 мес, а в течение второго года — ежеквартально.

В последнее время метод агглютинации для выявления антител к бруцеллам в сыворотке крови вытесняет метод ИФА с использованием суспензии бруцелл (для реакции Райта) или антигена бруцелл (для реакции Роза-Бенгала), который обладает большей чувствительностью и специфичностью.

Сальмонеллезная инфекция

Описано более 2200 серологических вариантов сальмонелл, из них у человека более 700. Наиболее часто встречаются следующие сальмонеллы: *S.typhimurium*, *S.heidelberg*, *S.enteritidis*, *S.anatum*, *S.derby*, *S.london*, *S.panama*, *S.newport*. Ежегодно 20—35 % изолятов приходится на *S.typhimurium* [Пак С.Г. и др., 1988].

Антигенная структура сальмонелл сложна. Она содержит О- и Н-антигены: О-антиген связан с соматической субстанцией клетки, термостабилен, одним из его компонентов является Vi-антиген; Н-антиген имеет жгутиковый аппарат, термолабилен. Различия в строении О-антигенов позволили выделить серологические группы сальмонелл: А, В, С, D, Е и др. На основании различий в строении Н-антигенов внутри каждой группы установлены серологические варианты. В лабораторной диагностике сальмонеллезной инфекции используют бактериологические и серологические методы диагностики. Среди серологических методов диагностики до последнего времени широко применяли реакцию Видаля, которая в последние годы постепенно утрачивает свое значение.

Антитела к сальмонеллам в сыворотке

Диагностический титр антител к сальмонеллам в сыворотке при РПГА — 1:200 и выше.

В настоящее время для выявления антител к сальмонеллам наиболее широко используют РПГА и иммуноферментный метод, которые более чувствительны и дают положительные

результаты с 5-го дня заболевания (реакция Видалья на 7—8-й день). Антитела 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 еще больше увеличивается на 2—3-й неделе заболевания [Пак С.Г. и др., 1988]. В первые месяцы после выздоровления исследование на антитела к сальмонеллам может служить и для целей ретроспективного диагноза. Однако необходимо учитывать индивидуальные отклонения от нормального цикла иммуногенеза и изложенной динамики изменения титра антител. В ослабленном организме со сниженной реактивностью слабо и медленно вырабатываются антитела. Интеркуррентные заболевания также могут задержать их формирование. Таким образом, титр антител менее 1:200 не позволяет исключить заболевание, поэтому чрезвычайно важно исследовать титр антител в динамике в начале заболевания и через 10—14 сут. Нарастание титра антител через 10—14 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток свидетельствует об инфекционном процессе.

На основании антигенной структуры, присущей различным видам сальмонелл, разработаны О- и Н-монодиагностикумы, которые позволяют установить серологический вариант сальмонелл. Первоначально исследуется сыворотка в РПГА с комплексным препаратом диагностикума эритроцитарного сальмонеллезного, содержащего О-антиген. 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), D (1, 9, 12) и Е (3, 10). В табл. 8.8 представлена антигенная характеристика сальмонелл, на основании которой и осуществляется диагностика серологических вариантов сальмонелл.

Т а б л и ц а 8.8. Антигенная характеристика сальмонелл

Группа	Сальмонеллы	Антигены	
		соматические — О	жгутиковые — Н специфические
A	<i>S. paratyphi A</i>	1, 2, 12	a
B	<i>S. paratyphi B</i>	1, 4, 5, 12	b
	<i>S. typhimurium</i>	1, 4, 5, 12	i
	<i>S. heidelberg</i>	4, 5, 12	r
	<i>S. derby</i>	1, 4, 12	f, g
C1	<i>S. paratyphi C</i>	6, 7, Vi	c
	<i>S. choleraesuis</i>	6, 7	c
	<i>S. newport</i>	6, 8	e, h
D1	<i>S. typhi</i>	9, 12, Vi	d
	<i>S. enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m
E1	<i>S. anatum</i>	3, 10	e, h
	<i>S. london</i>	3, 10	l, v

Vi-антителам в инфекционном процессе не придают диагностического и прогностического значения. Иначе обстоит дело с выявлением Vi-антител у бактерионосителей. Большая резистентность содержащих Vi-антиген носителей к защитным механизмам человека обуславливает более длительное носительство этих форм (Vi-форм) тифозных палочек, вследствие чего в крови носителей обнаруживают Vi-антитела. Vi-антитела являются прямым доказательством носительства брюшнотифозных бактерий.

Туберкулез

Возбудитель туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*. Туберкулез — широко распространенная инфекция. Основным методом ее диагностики является бактериологическое исследование. Однако микобактерии очень медленно растут на питательных средах, и для получения даже предварительного ответа при бактериологическом исследовании требуется 3 нед, что не устраивает клиницистов. В таких случаях до получения ответа результатов бактериологического исследования используют серологические методы диагностики.

Антитела к возбудителю туберкулеза в сыворотке

Диагностический титр антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке — >1:8.

Определение антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке — новый и очень перспективный метод серологической диагностики туберкулеза. Применяемый в настоящее время бактериологический метод выделения микобактерий туберкулеза требует значительных временных затрат (от 4 до 8 нед) и весьма эффективен в основном при легочных формах туберкулеза. Использование серологических методов диагностики, в частности иммуноферментного, позволяет значительно сократить время лабораторного подтверждения клинического диагноза, активно применять его для диагностики внелегочных форм туберкулеза, особенно ценен он для диагностики туберкулеза у детей (трудности со сбором мокроты, множественные рентгенологические исследования). При оценке результатов исследований важно следить за динамикой уровня антител.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что определение антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке крови позволяет сформировать лишь должную медицинскую настороженность клинициста в отношении туберкулезной инфекции (туберкулез органов дыхания, внелегочный туберкулез, мочеполовой, костно-суставной), оценки напряженности поствакцинального иммунитета, но не может использоваться в качестве единственного обоснования для подтверждения диагноза.

Дифтерия

Возбудитель дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*, был выделен в чистом виде Леффлером в 1884 г. *Corynebacterium diphtheriae* отличается полиморфизмом. В последние годы отмечается резкий рост заболеваемости дифтерией. Диагностика дифтерии основывается на клинических и эпидемиологических данных. Для подтверждения диагноза используют бактериологический метод исследования, направленный на выявление этиологического фактора — палочки Леффлера. Возбудители дифтерии могут быть выделены через 8—12 ч, в том случае, если больной не принимал противобактериальных 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 эффективны серологические методы диагностики, которые играют все более важную роль.

Антитела к дифтерийному токсину в сыворотке

Из серологических методов используют реакцию непрямой гемагглютинации и иммуноферментный анализ. Определяют уровень антител в начале заболевания (1—3-й день) и через 7—10 сут, диагностическим считается нарастание титра антител не менее чем в 4 раза. РНГА отличается высокой чувствительностью и специфичностью. В последние годы на смену РНГА приходит метод ИФА, обладающий еще большей чувствительностью и специфичностью.

При определении контингента для проведения вакцинации исследуют уровень антител до вакцинации, и если уровень антител низок или они отсутствуют, этим пациентам показана вакцинация, о ее эффективности судят по нарастанию уровня антител после вакцинации. Главной целью активной иммунизации является выработка специфического иммунитета. Анатоксин служит непреодолимым барьером для дифтерийного токсина и защищает организм от интоксикации. При подборе контингента для вакцинации необходимо учитывать, что в большинстве случаев дифтерия развивается только у лиц, не имеющих антитоксина или с низкой концентрацией его в крови — менее 0,03 АЕ/мл.

Определение антител к дифтерийному токсину необходимо для диагностики дифтерийной инфекции, оценки напряженности иммунитета у обследуемых, оценки эффективности вакцинации дифтерийной вакциной.

Коклюш

Возбудитель коклюша *Bordetella pertussis* — короткая палочка с закругленными концами, грамтрицательная, неподвижная. Чаще болеют дети до 5 лет, у взрослых болезнь нередко протекает атипично. Основной метод лабораторной диагностики — бактериологический, серологические методы диагностики непригодны для ранней диагностики коклюша.

Антитела к *Bordetella pertussis* в сыворотке

Диагностический титр антител к *Bordetella pertussis* в сыворотке при РПГА — 1:80 и выше (у непривитых).

Для обнаружения антител к *Bordetella pertussis* в сыворотке используют реакцию прямой гемагглютинации (РПГА). При исследовании в парных сыворотках для подтверждения диагноза необходимо получить нарастание титра антител в 4 раза и более (кровь берут с интервалом в 10—14 дней), поэтому этот метод пригоден только для ретроспективной диагностики.

Легионеллез

Легионеллез — острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, пневмонией, и в ряде случаев поражением ЦНС, желудочно-кишечного тракта и почек. Нередко развивается у больных СПИДом. Возбудитель легионеллеза — *Legionella pneumophila* — бактерии палочковидной формы, грамотрицательные. Для подтверждения диагноза используют серологические методы диагностики.

Антитела к легионеллам в сыворотке

Антитела к легионеллам в норме в сыворотке отсутствуют.

Диагностическим титром антител к легионеллам в сыворотке при однократном исследовании считается 1:128 и выше.

Антитела в сыворотке крови к легионеллам появляются с 6—7-го дня болезни, титр их нарастает ко 2—3-й неделе заболевания. Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более, а при однократном исследовании — высокий уровень содержания специфических антител (титры не менее 1:128).

Определение антител к легионеллам применяется для диагностики легионеллезной инфекции при воспалительных заболеваниях легких.

Иерсиниоз

Возбудитель иерсиниоза — грамотрицательный микроорганизм *Yersinia enterocolitica*. По антигенной структуре различают более 50 сероваров иерсиний. Наибольшее значение в патологии человека имеют серовары O3, O5, O7, O8, O9 [Сомов Г.П. и др., 1990]. *Yersinia enterocolitica* — возбудитель кишечного иерсиниоза, которому свойственно преимущественное поражение желудочно-кишечного тракта. Поскольку бактериологическая диагностика иерсиниозов трудоемкая, длительная и не всегда завершается выделением возбудителя, главная роль в лабораторной диагностике принадлежит серологическим методам.

Антитела к возбудителю иерсиниоза в крови

Диагностический титр антител к возбудителю иерсиниоза в крови для РПГА — 1:160 и выше.

Серологическая диагностика имеет большое значение для подтверждения не только клинического диагноза, но и определения этиологической роли выделенных иерсиний. Исследуются сыворотки, взятые вначале (1—3-й день заболевания) и повторно на 7—10-й день. Диагностическим считается нарастание титра антител через 7—10 сут не менее чем в 4 раза при исследовании парных сывороток. Характерно значительное нарастание титра антител на 3—4-й неделе и снижение их уровня после 5-й недели заболевания. Наиболее часто выявляют антитела к иерсинии энтероколитика O3 и антитела к иерсинии энтероколитика O9 типов.

Определение антител к возбудителю иерсиниоза необходимо для диагностики иерсиниоза, в том числе при:

- бактериальных артритов;
- болезни Рейтера;
- синдроме Бехчета;
- инфекционных артропатиях.

Псевдотуберкулез

Возбудитель псевдотуберкулеза — *Yersinia pseudotuberculosis*, грамотрицательная палочка, относится к семейству энтеробактерий. Заболевание характеризуется общей интоксикацией, скарлатиноподобной сыпью, поражением желудочно-кишечного тракта и суставов. Серологический метод является основным методом лабораторной диагностики псевдотуберкулеза.

Антитела к возбудителю псевдотуберкулеза в сыворотке

Диагностический титр антител к возбудителю псевдотуберкулеза в сыворотке для реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) — 1:100 и выше.

Определение антител к возбудителю псевдотуберкулеза в сыворотке — ретроспективный метод диагностики псевдотуберкулеза. Исследуют парные сыворотки больного. Для выявления специфических антител кровь берут в начале заболевания и через 7—10 сут после первичного исследования. Диагностическим признаком псевдотуберкулеза является нарастание титра антител через 7—10 сут не менее чем в 4 раза. РНГА — высокоспецифичный метод, который дает положительные результаты более чем у 80 % больных [Сомов Г.П. и др., 1990]. Антитела с помощью РНГА выявляют уже в первую неделю заболевания.

Определение антител к возбудителю псевдотуберкулеза необходимо для диагностики псевдотуберкулеза, в том числе при бактериальных артритах, болезни Рейтера, синдроме Бехчета, инфекционных артропатиях.

Хеликобактериоз

Возбудитель хеликобактериоза *Helicobacter pylori* — грамотрицательная палочка, чаще всего имеющая S-образную форму. *Helicobacter pylori* встречается в среднем у 87 % больных язвенной болезнью и у 75 % больных острыми гастритами [Браунвальд Е., 1993]. 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, которые используются для жизнедеятельности бактерий. Расщепляемая уреазой бактерий мочевина превращается в аммиак и углекислый газ, которые создают вокруг колоний бактерий защитный слой, предохраняющий их от неблагоприятного рН желудочного сока.

В настоящее время исследован ряд механизмов, объясняющих действие *Helicobacter pylori* на слизистую оболочку.

Во-первых, аммиак, получаемый в результате разложения мочевины уреазой, вырабатываемой бактериями, обладает способностью прямо или косвенно разрушать эпителиальный барьер.

Во-вторых, *Helicobacter pylori* обладают способностью продуцировать цитопатические токсины.

В-третьих, они способны продуцировать протеиназу и ферменты, разрушающие слизистую оболочку желудка.

В-четвертых, снижают гидрофобную емкость эпителиального слоя, что связано с действием липаз, продуцируемых бактериями.

Жизнедеятельность хеликобактеров связана исключительно лишь с эпителием желудочного типа, поэтому патология двенадцатиперстной кишки (или других отделов кишечника и пищевода), обусловленная *Helicobacter pylori*, возможна лишь при желудочной дисплазии и двенадцатиперстной кишке (или других отделах желудочно-кишечного тракта).

Для диагностики *Helicobacter pylori* используют следующие методы диагностики.

1. Бактериологические:
 - обнаружение бактерий в мазках-отпечатках;
 - выделение культуры *Helicobacter pylori*.
2. Серологические: РСК, РНГА, иммуноферментный анализ, иммуноблотинг.
3. Морфологические: выявление хеликобактеров в биоптате при окраске по Романовскому-Гимзе, по Граму и др.
4. Биохимические:
 - уреазный тест с биоптатами;

- анализ выдыхаемого воздуха (аэротест, при котором в выдыхаемом воздухе определяется содержание аммиака, или проводится более сложный анализ содержания в выдыхаемом воздухе количества ^{13}C и ^{14}C после принятия пациентом внутрь мочевины, предварительно меченной указанными изотопами).
5. Иммуноферментный анализ:
 - обнаружение *Helicobacter pylori* в кале;
 - обнаружение *Helicobacter pylori* в слюне и транссудате десен.
 6. Полимеразная цепная реакция (см. «Полимеразная цепная реакция в диагностике инфекционных заболеваний»).

Уреазный тест основан на способности бактерий *Helicobacter pylori* выделять большое количество уреазы. Полученный при фиброгастроскопии биоптат погружают в полужидкую среду желтого цвета, где содержится мочевина и вещество-индикатор pH, которое в щелочной среде, возникающей при расщеплении мочевины уреазой бактерий (при их наличии в биоптате), дает красное окрашивание.

Антитела к *Helicobacter pylori* в сыворотке

Антитела к *Helicobacter pylori* в сыворотке в норме отсутствуют.

Из серологических методов определения антител в крови к *Helicobacter pylori* наибольшей чувствительностью обладает иммуноферментный метод. Получивший широкое распространение уреазный метод часто дает ложноположительные результаты вследствие возможного обсеменения биоптата слизистой оболочки желудка другими бактериями, обладающими уреазной активностью. Определение антител к *Helicobacter pylori* является хорошим методом контроля за эффективностью лечения. Уровень антител определяется перед началом курса лечения и через 1—1,5 мес после его окончания. Снижение уровня антител в крови больного или их исчезновение говорит об успешном лечении.

Определение антител к *Helicobacter pylori* необходимо для диагностики заболеваний, вызванных хеликобактером, в том числе при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, раке желудка, язве пищевода.

Иммуноблоттинг для определения антител к белкам *Helicobacter pylori* в сыворотке

Исследования последних лет показали, что развитие гастрита и язвы желудка связано в первую очередь с колонизацией слизистой оболочки токсигенными штаммами *Helicobacter pylori*, в то время как колонизация нетоксигенными штаммами только в небольшом проценте случаев приводит к развитию этих заболеваний. Токсигенность штаммов обусловлена продукцией вакуолярного цитотоксина, синтез которого связан с продукцией белка с мол. массой 120 000—128 000, кодируемого геном Coag A (cytoxin-associated gene A), а также токсинов, кодируемых геном Vac A. Простое определение антител в сыворотке крови пациента свидетельствует о наличии инфекции *Helicobacter pylori*, но не дает информации о том, вызвана ли она наличием токсигенных штаммов бактерий. При получении положительного результата для подтверждения наличия токсигенных штаммов бактерий используется метод иммуноблоттинга Western-blot — встречная преципитация в геле антител в сыворотке крови больного с различными белками *Helicobacter pylori*, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесенными на нитроцеллюлозу. Иммуноблоттинг позволяет выявить наличие антител в крови пациента к токсигенным белкам *Helicobacter pylori*, таким, как геномы Coag A и Vac A, уреазным субъединицам, а также белкам с молекулярной массой 19 500; 26 500; 30 000; 36 000; 89 000, которые специфичны для этой инфекции. Данный метод позволяет исключить неспецифическое увеличение уровня антител при простом серологическом исследовании.

Хламидийная инфекция

Хламидии представляют большую группу облигатных внутриклеточных паразитов, очень близких к грамотрицательным бактериям. Их можно рассматривать как грамотрицательные бактерии, которые утратили способность синтезировать АТФ, ГТФ и ряд других ферментных

систем, иными словами утратили способность выработки метаболической энергии. Этот дефект обуславливает их внутриклеточный рост, благодаря которому они имеют доступ к богатым энергией промежуточным продуктам метаболизма клеток хозяина. Под *Chlamidia* делят на 4 вида: *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia psittaci*, *Chlamidia pneumoniae*, *Chlamidia percontum*. Все хламидии сходны по морфологическим признакам, имеют общий групповой антиген и размножаются в цитоплазме организма-хозяина, проходя определенные стадии развития. Инфекционным началом является так называемое элементарное тельце — маленькая клетка диаметром около 0,3 мкм. Эта частица проникает в клетку хозяина при фагоцитозе. Из поверхностных мембран клетки хозяина вокруг этой маленькой частицы образуется вакуоль. Элементарное тельце делится, превращаясь в «ретикулярное тельце» диаметром около 0,5—1,0 мкм. Внутри образованной вакуоли крупная частица увеличивается в размерах и многократно делится путем образования поперечной перегородки. В конечном счете вся вакуоль заполняется элементарными частицами (из одного элементарного тельца получается от 200 до 1000 инфекционных единиц) и превращается во «включение» в цитоплазме клетки-хозяина. Новообразованные элементарные тельца выходят из клетки, которая в конечном счете разрывается, и могут инфицировать новые клетки. Весь цикл развития занимает 48—72 ч.

Заболевания, вызываемые *Chlamidia trachomatis*

Трахома. Хронический кератоконъюнктивит, который начинается с острых воспалительных изменений конъюнктивы и роговицы, приводит к образованию рубцов и слепоте.

В соскобах с конъюнктивы методом флюоресценции определяют хламидийные антигены 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. У больных со смешанной урогенитальной инфекцией хламидиоз в сочетании с гонореей наблюдается в 23,5 % случаев, с трихомониазом — в 39,5 %, с гонореей и трихомониазом — в 36,8 % [Делекторский В.В. и др., 1996]. В последние годы инфекция нередко ассоциирована с микоплазменной и уреоплазменной инфекцией, гарднереллезом. По данным различных авторов, 6—7 % детей уже при рождении оказываются инфицированными хламидиями.

Иммунологические типы *Chlamidia trachomatis* D-K — возбудители заболеваний, передаваемых половым путем, при которых могут развиваться и инфекционные поражения глаз (конъюнктивиты). У мужчин *Chlamidia trachomatis* являются возбудителями негонококковых уретритов, эпидидимитов, простатитов, проктитов, болезни Рейтера. У женщин *Chlamidia trachomatis* вызывают цервициты, сальпингиты, воспалительные заболевания органов малого таза, перигепатит, уретрит. В результате у мужчин и женщин может развиваться бесплодие. Считается, что около 80 % трубного бесплодия вызвано хламидиями. При любой локализации инфекции может развиваться соответствующая симптоматика заболевания. В то же время болезнь может протекать бессимптомно (примерно в 50 % случаев у женщин), но передаваться половым путем партнерам [Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995].

Поражения дыхательных путей, вызываемых *Chlamidia*. У взрослых, больных хламидийным конъюнктивитом, нередко появляются симптомы поражения верхних дыхательных путей (фарингит, ринит, отит и др.), которые развиваются, по-видимому, в результате распространения хламидийной инфекции через слезно-носовой канал. Пневмония у взрослых обычно не наблюдается. У новорожденных, заразившихся от матерей, через 2—12 нед после родов возможны поражения респираторной системы вплоть до пневмонии.

Венерическая лимфогранулема. Эта форма хламидиоза распространена в тропических и умеренных зонах. Для нее характерно развитие гнойного пахового лимфаденита. Возбудителями являются *Chlamidia trachomatis* иммунологических типов L1-L3.

Синдром Рейтера. Для синдрома Рейтера характерна классическая триада: уретрит, конъюнктивит и артрит. При данном синдроме хламидии могут быть обнаружены в синовиальной жидкости. Наблюдается возрастание титра антител классов IgA, IgM, IgG в ходе развития активной инфекции суставов.

Эндокардиты. Клинически протекают молниеносно со значительным поражением клапанов аорты.

Первым и самым ответственным этапом при диагностике инфекционного процесса, является забор материала у пациента.

1. Методика забора материала из уретры у мужчин:

- пациент не должен мочиться 1 ч до забора материала;
- ввести маленький капроновый тампон в уретру на 2—4 см, повернуть тампон на 360° и вынуть его;
- сразу же после забора материала поместить тампон на предметное стекло и, вращая тампон вдоль предметного стекла, равномерно распределить материал по его поверхности;
- высушить мазок на воздухе и доставить в лабораторию.

2. Методика забора материала из цервикального канала с использованием цитощетки:

- удалить ватой или тампоном слизь;
- ввести щеточку в цервикальный канал и повернуть ее на 360° вынуть, не касаясь поверхности влагалища;
- поместить щеточку на предметное стекло и, вращая тампон вдоль предметного стекла, равномерно распределить материал по его поверхности;
- высушить мазок на воздухе и доставить в лабораторию.

3. Методика приготовления мазков с конъюнктивы:

- нанести местный анестетик на один или оба глаза;
- используя малый тампон, осторожно протереть им внутреннюю поверхность нижнего, а затем верхнего века, при заборе материала с обоих глаз вначале протирают менее пораженный глаз;
- сразу же после забора материала поместить тампон на предметное стекло и, вращая тампон вдоль предметного стекла, равномерно распределить материал по его поверхности;
- высушить мазок на воздухе и доставить в лабораторию.

Антитела IgA, IgM, IgG к *Chlamidia trachomatis* в сыворотке

Диагностический титр антител к *Chlamidia trachomatis* в крови: для IgM — 1:8 и выше, для IgG — 1:64 и выше.

Во время острой хламидийной инфекции и вскоре после нее наблюдается повышение титра антител IgA, IgM и IgG к *Chlamidia trachomatis* в крови. Инфицированный *Chlamidia trachomatis* организм продуцирует антитела, которые имеют слабое защитное действие: обычно возбудители персистируют даже при наличии высоких титров антител. Раннее интенсивное лечение может угнетать синтез антител. Вследствие относительно большой «антигенной массы» хламидий при инфекциях половых органов сывороточные антитела IgG обнаруживают довольно часто и в высоких титрах. Так, у детей с хламидийной пневмонией они могут быть очень высокими — 1:2000—1:4000. Антитела класса IgM выявляют в острый период инфекции, наличие антител IgM свидетельствует об активности хламидиоза. Немного позже появляются антитела класса IgG. Выявление антител класса IgA свидетельствует о выраженном аутоаллергическом процессе у больного и наиболее часто определяется у больных с синдромом Рейтера. Наличие антител класса IgA говорит о тяжелом течении заболевания у пациента. Определение уровня антител к хламидиям в крови необходимо проводить в динамике, оценка результатов исследований, основанная на однократном исследовании, ненадежна.

Новорожденных и их матерей обследуют в 1—3-и сутки после родов и в случае отрицательного результата при наличии клинической картины заболевания — повторно на 5—7-е и 10—14-е сутки. Отсутствие у новорожденных антихламидийных антител не означает отсутствие хламидийной инфекции.

Определение антител к *Chlamidia trachomatis* в крови является вспомогательным тестом диагностики хламидиоза, так как из-за низкой иммуногенности у 50 % больных хламидиозом антитела не обнаруживают.

Определение антител IgA, IgM, IgG к *Chlamidia trachomatis* в крови необходимо для диагностики хламидиозной инфекции при:

- уретритах, простатитах, цервицитах, аднекситах;
- пневмонии, воспалительных заболеваниях легких;
- болезни Рейтера, синдроме Бехчета, инфекционных артропатиях.

Экспресс-диагностика урогенитального хламидиоза

***Chlamidia trachomatis* в материале из мочеполовых органов в норме отсутствуют.**

Метод основан на выявлении антигенов *Chlamidia trachomatis* в соскобах из уретры, цервикального канала и конъюнктивы методом иммуноферментного анализа с визуальной оценкой результата. Данный метод основан на наличии у хламидий родоспецифического липополисахаридного антигена. Этот метод позволяет проводить быстрый скрининг возбудителя, однако окончательный диагноз устанавливают при помощи метода флюоресцирующих антител или ПЦР. Результаты исследования выражают в виде положительного или отрицательного ответа. Чтобы получить удовлетворительные результаты исследования, необходимо соблюдать определенные правила: материал (соскоб) должен быть правильно взят и своевременно доставлен в лабораторию (в течение 2 ч).

Экспресс-диагностика урогенитального хламидиоза необходима для диагностики хламидиозной инфекции при:

- уретритах,
- простатитах,
- цервицитах,
- аднекситах.

Определение *Chlamidia trachomatis* в материале методом прямой иммунофлюоресценции

***Chlamidia trachomatis* в материале из мочеполовых органов в норме отсутствуют.**

Принцип метода заключается в использовании моноклональных антител, меченных флюоресцирующим изотиоцианатом против главного белка внешней мембраны хламидий, имеющегося во всех сероварах *Chlamidia trachomatis*, а также у элементарных и ретикулярных телец. Чувствительность данного метода достигает 95 %, а применение моноклональных антител обуславливает высокую специфичность.

Количественное определение антигена *Chlamidia trachomatis* в материале иммуноферментным методом

Антиген *Chlamidia trachomatis* в материале из мочеполовых органов в норме отсутствует.

Данный метод дополняет спектр других методов диагностики хламидиоза и позволяет диагностировать до 15 серотипов хламидий. Метод ИФА позволяет количественно определить антиген хламидий в эндоцервикальном, уретральном отделяемом, а также в моче, в глазном отделяемом больных с целью диагностики заболевания. Специфичность данного метода составляет 97 %, чувствительность — 92 %, сравнима с методом полимеразной цепной реакции (99,8 и 94,6 % соответственно). Вместе с тем этот метод менее трудоемок. Он основан на прямом определении образовавшегося иммунокомплекса антитело—липосахаридный антиген хламидии. В качестве антител используют кроличьи антихламидийные антитела.

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 трехслойной цитоплазматической мембраной. Микоплазмы грамотрицательны и обладают крайне низкой чувствительностью к большинству красителей. Микоплазмы можно подразделить в зависимости от вызываемых ими патологических процессов у человека на 6 групп.

1. Микоплазмы — возбудители респираторных заболеваний, основной возбудитель *Mycoplasma pneumoniae*.
2. Микоплазмы, связанные с заболеваниями мочеполового тракта, основные возбудители *Mycoplasma hominis* тип I, реже *Mycoplasma hominis* тип II и *Ureaplasma urealyticum*.
3. Микоплазмы — возбудители ревматоидных процессов.
4. Микоплазмы — возбудители сложных воспалительных синдромов.

5. Микоплазмы, связанные с разнообразными по их локализации воспалительными процессами.
6. Микоплазмы — условные сапрофиты, встречающиеся в выделениях практически здоровых людей.

Здесь мы рассмотрим диагностику только первых двух групп заболеваний. Наибольший интерес представляет диагностика респираторного микоплазмоза.

Диагностика респираторного микоплазмоза

Mycoplasma pneumoniae является возбудителем заболеваний респираторного тракта человека, паразитируя 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 от общего числа пневмоний. С интервалами в несколько лет могут развиваться эпидемии пневмонии, вызываемой *M. pneumoniae*, и при этом частота случаев развития заболевания может вдвое превышать ее обычный уровень. Лабораторная диагностика заболевания осуществляется бактериологическими и серологическими методами.

Правила забора материала для исследования. Клинический материал (лаважная 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 антигенов *Mycoplasma pneumoniae* в материале методом прямой иммунофлюоресценции

Полученный мазок с материалом от больного обрабатывают поликлональными антителами к цитоплазматической мембране *Mycoplasma pneumoniae*, меченных ФИТЦ. При просмотре препарата в люминесцентном микроскопе в результате произошедшей реакции антиген—антитело определяется зеленая флюоресценция микоплазм. Положительная оценка результатов исследования предполагает выявление в препарате не менее 10 ярко-зеленых гранул, четко выявляющихся на красноватом фоне препарата. При получении меньшего количества светящихся гранул в препарате и отсутствии в препарате эпителиальных клеток исследование рекомендуется повторить. Если количество эпителиальных клеток в препарате достаточно, а количество светящихся гранул менее 10, результат отрицательный.

Антитела к *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке

Серологическая диагностика основана на выявлении титра антител к *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке. Кровь берут в первые дни болезни — до 6-го дня и спустя 10—14 дней, диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более. Максимальное увеличение титра антител достигается через 4 нед заболевания. Однако интерпретация результатов серологического исследования требует определенной осторожности, так как вследствие активации поликлональных В-клеток могут появиться «неспецифические антитела»; другие возбудители инфекционных заболеваний, включая цитомегаловирус, вирусы Эпштейна—Барр и кори могут вызывать развитие сходных эффектов, что затрудняет оценку результатов исследования.

Определение антител к *Mycoplasma pneumoniae* применяется для диагностики микоплазменной инфекции при хронических воспалительных заболеваниях легких, вторичных иммунодефицитных состояниях, в том числе СПИДе.

Диагностика микоплазменной инфекции органов мочеполовой системы

Микоплазменные инфекции уrogenиталий в настоящее время занимают ведущее место среди инфекций, передающихся половым путем. Они часто сочетаются с гонококками, трихомонадами и условно-патогенными микроорганизмами. Результаты бактериологических исследований показали, что микоплазмоз выделяется в виде моноинфекции у 12,8 % больных, в со-

четании с одним микроорганизмом — у 76,5 % и в сочетании с 2—3 видами уретральной микрофлоры — у 10,7 % больных [Козлова В.И., Пухнер А.Ф., 1995]. Факторами, обуславливающими патогенность микоплазм, является их способность прикрепляться к различным клеткам (эпителию, лейкоцитам, сперматозоидам) и оказывать токсическое и деструктивное действие. Обследование на микоплазмоз должно проводиться у всех мужчин, женщин и детей, обратившихся к врачу по поводу воспалительных заболеваний мочеполовых органов, а также у всех половых партнеров или предполагаемых источников заражения микоплазмозом и у лиц с клиническими подозрениями на наличие заболевания. Необходимо учитывать, что характерной особенностью микоплазменной инфекции является существование латентной формы и микоплазмонительство в мочеполовых органах у мужчин и женщин.

Диагноз урогенитального микоплазмоза основывается на данных анамнеза, клинического обследования и результатах лабораторных исследований. Диагноз во всех случаях должен быть подтвержден выделением микоплазм в культуре (бактериологический метод). В последние годы наибольшее распространение в лабораторной диагностике микоплазмоза урогениталий нашли серологические методы — РСК и РНГА, позволяющие выявить нарастание титров антител в крови в процессе болезни при исследовании парных сывороток; метод иммунофлюоресценции, идентифицирующий микоплазмы в различном материале, взятом от больных, а также метод ПЦР, который обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью.

Правила забора материала для исследования. Клинический материал берут с доступных исследованию слизистых оболочек (уретра, шейка матки, влагалище) с помощью ватных тампонов, ложки Фолькмана и других инструментов. Полученный материал наносят тонким слоем на поверхность чистого обезжиренного предметного стекла, подсушивают на воздухе и фиксируют.

Выявление антигенов *Mycoplasma hominis* в материале методом прямой иммунофлюоресценции

Mycoplasma hominis вызывает острые и хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта, послеродовую лихорадку и сепсис, септические и спонтанные абортты. *Mycoplasma hominis* обнаруживают методом прямой иммунофлюоресценции при воспалительных заболеваниях урогениталий, по данным разных авторов, в 15—90 % случаев.

Полученный мазок с материалом от больного обрабатывают поликлональными антителами к цитоплазматической мембране *Mycoplasma hominis*, меченных ФИТЦ. При просмотре препарата в люминесцентном микроскопе в результате произошедшей реакции антиген—антитело определяется зеленая флюоресценция микоплазм. Положительная оценка результатов исследования предполагает выявление в препарате не менее 10 ярко-зеленых гранул, четко выявляющихся на красноватом фоне препарата. При получении меньшего количества светящихся гранул в препарате и отсутствии в препарате эпителиальных клеток исследование рекомендуется повторить. Если количество эпителиальных клеток в препарате достаточно, а количество светящихся гранул менее 10, результат отрицательный.

Выявление антигенов *Ureaplasma urealyticum* в материале методом прямой иммунофлюоресценции

Ureaplasma urealyticum относится к виду микоплазм. Название «уреаплазмы» происходит от способности этого вида микоплазм продуцировать фермент уреазу, расщепляющий мочевину с образованием углекислого газа и аммиака. *Ureaplasma urealyticum* вызывает воспалительные заболевания урогенитального тракта и может являться 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. Забор материала на исследование, его проведение и оценка результатов аналогична диагностике *Mycoplasma hominis*.

Гонорея

Гонококки вызывают гнойное воспаление половых путей — гонорею. Трудность их обнаружения заключается в их слабой жизнеспособности, которая не позволяет широко пользоваться бактериологическим методом. 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 осложненной гонорее.

Экспресс-диагностика гонорей в отделяемом материале из уретры

Метод основан на выявлении антигенов нейсерий в соскобах из уретры, цервикального канала и конъюнктивы методом иммуноферментного анализа с визуальной оценкой результата. Данный метод, основанный на наличии у нейсерий родоспецифического липополисахаридного антигена, позволяет проводить быстрый скрининг возбудителя. Результаты исследования — положительный или отрицательный ответ. Чтобы получить удовлетворительные результаты, необходимо соблюдать определенные правила: материал должен быть правильно взят (соскоб) и своевременно доставлен в лабораторию (в течение 2 ч).

Тест позволяет диагностировать гонококковую инфекцию при уретритах, простатитах, вагинитах, цервицитах, аднекситах.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ПРОСТЕЙШИМИ

Амебиаз

Возбудитель амебиаза — *Entamoeba histolytica*, существует в трех 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 амебиаза устанавливают на основании обнаружения возбудителя в фекалиях или тканях. Диагностика внекишечного амебиаза затруднена. В таких случаях ведущее место в диагностике заболевания занимают серологические методы исследования.

Антитела к *Entamoeba histolytica* в сыворотке

Антитела к *Entamoeba histolytica* в крови в норме отсутствуют.

Самым чувствительным из имеющихся методов являются РНГА и иммуноферментный метод. Антитела к *Entamoeba histolytica* в сыворотке выявляются почти у всех больных с амёбным абсцессом печени и у значительного большинства лиц с острой амёбной дизентерией. Диагностическим считается нарастание титра антител через 10—14 сут не менее чем в 4 раза. Антитела обычно не определяются у бессимптомных цистовыделителей, что свидетельствует о том, что для продукции антител требуется внедрение возбудителя в ткани. Повышенный титр антител может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет после полного выздоровления.

Определение антител к *Entamoeba histolytica* применяется для диагностики амёбиазной инфекции (амёбная дизентерия).

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз относится к болезни, вызываемой облигатным внутриклеточным простейшим *Toxoplasma gondii*. Для токсоплазмоза характерен ряд особенностей, которые следует учитывать при лабораторной диагностике этого заболевания.

Во-первых, возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — обладает низкой патогенностью и в большинстве случаев при попадании в организм человека не вызывает у него развития манифестного выраженного процесса, т.е. инфицирование организма, как правило, реализуется в носительстве паразита. Клинические проявления заболевания у человека чаще всего связаны с наличием у последнего первичного или вторичного иммунодефицита.

Во-вторых, широкая пораженность населения токсоплазмой (в США от 10 до 67 % лиц в возрасте старше 50 лет) обуславливает и наличие значительного числа людей, положительно реагирующих на токсоплазмоз в результате адекватного иммунного ответа макроорганизма на внедрившийся (персистирующий) инфект [Браунвальд Е., 1993]. Такое состояние возможно

как у абсолютно здоровых лиц (носительство), так и у больных другими, обычно ведущими заболеваниями (микст-инфекция), и, конечно, у больных именно этой инфекцией (токсоплазмоз), которая у беременных имеет тенденцию преимущественно к бессимптомному течению.

При токсоплазмозе следует различать токсоплазмозинфекцию (инфицированность, носительство) и токсоплазменное заболевание (токсоплазмоз), поэтому основным в лабораторной диагностике является не сам факт обнаружения положительного иммунного ответа (антител), а уточнение характера течения процесса — носительство или болезнь. Комплексное определение антител классов IgM и IgG дает возможность быстро подтвердить или опровергнуть диагноз.

Антитела IgM и IgG к токсоплазме в сыворотке

Антитела IgM к токсоплазме в сыворотке в норме отсутствуют.

Антитела IgM появляются в острый период инфекции и могут сохраняться до 2 лет.

Ранняя диагностика токсоплазмоза особенно важна у беременных, так как риск внутриутробного заражения плода увеличивается от 17 % в I триместре до 60 % в III триместре беременности при остром токсоплазмозе у беременной [Фанченко Н.Д. и др., 1996]. Специфическое лечение женщин на ранних стадиях инфекционного процесса снижает риск поражения плода на 60 %. В результате внутриутробного токсоплазмоза могут произойти внутриутробная гибель плода (самопроизвольный аборт) или рождение ребенка с серьезными поражениями: гидроцефалия, кальцификаты в ткани мозга, хориоретинит. Поскольку антитела IgM не проникают через плаценту, обнаружение их в крови новорожденного свидетельствует о врожденной инфекции. Определение антител IgM необходимо для диагностики острого периода токсоплазменной инфекции.

Антитела IgG появляются в период реконвалесценции и у переболевших сохраняются до 10 лет. Определение антител IgG служит для диагностики периода реконвалесценции токсоплазмоза и для оценки напряженности поствакцинального иммунитета.

Криптоспоридиоз

Возбудителем криптоспоридиоза являются мелкие кокцидии (простейшие), семейства *Cryptosporidae*, паразитирующие в поверхностном слое эпителия слизистой оболочки желудка, тонком и толстом кишечнике. Криптоспоридиоз — протозойная инвазия человека и животных. О криптоспоридиозе следует думать при появлении поноса у каждого больного с нарушениями иммунного статуса. Диагностика заболевания основана на выявлении антигенов *Cryptosporidae* в кале.

Определение антигенов *Cryptosporidae* методом прямой иммунофлюоресценции

Антигены *Cryptosporidae* в исследуемом материале в норме отсутствуют.

Исследуют фекалии больных немедленно после их получения на наличие ооцист криптоспоридий методом иммунофлюоресценции. Метод является весьма чувствительным и специфичным. При выявлении в мазке даже одного флюоресцирующего пятна исследование считается положительным. Сероконверсия происходит в пределах 60 дней острой фазы инвазии как у больных с нормальным иммунным статусом, так и у больных СПИДом.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАРАЗИТАРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Эхинококкоз

Эхинококкоз, тканевой гельминтоз, вызываемый личиночными стадиями *E.granulosus* или *E.multilocularis*. У человека *E.granulosus* вызывает образование кист главным образом в печени и легких, а *E.multilocularis* — образование многокамерных (альвеолярных) очагов по-

ражения, обладающих способностью к инвазивному росту в прилегающих тканях. Диагностика заболевания представляет определенные трудности. Если при разрыве эхинококковой кисты или истечении из нее жидкости развивается анафилактическая реакция с эозинофилией и повышением содержания IgE, то можно заподозрить эхинококкоз. Однако эозинофилия отмечается менее чем в 25 % случаев.

Антитела к эхинококку в сыворотке

Антитела к эхинококку в крови в норме отсутствуют.

Для диагностики эхинококкоза разработаны серологические методы диагностики: РНГА, РСК, реакция латекс-агглютинации с антигеном из жидкости эхинококковых пузырей. Однако использование этих методов ограничено тем, что у многих носителей эхинококковых кист иммунный ответ не развивается и антитела в крови не образуются. РНГА дает положительные результаты у 90 % больных с кистами в печени и только у 50—60 % больных с поражением легких. После хирургического удаления кист определение антител к эхинококку в сыворотке служит для контроля за радикальностью проведенной операции. Исчезновение антител через 2—3 мес после операции говорит о радикальности удаления кисты, снижение уровня антител и последующий рост их уровня в послеоперационном периоде — о рецидиве кисты.

Определение антител к эхинококку необходимо для диагностики эхинококкоза при абсцессах печени, кистах печени, почек, головного мозга, легких.

Токсокароз

Токсокароз — широко распространенное заболевание. Возбудитель токсокароза — нематода *Toxosara canis*, которая обычно паразитирует у собак, волков, лисиц и других представителей семейства псовых. Инфицированность этих животных у нас в стране составляет от 10 до 70 %, среди людей число больных составляет 380 человек на 100 тыс. населения. Клинические симптомы заболевания разнообразны. В зависимости от преобладающих симптомов выделяют висцеральную форму — 23 % и глазную — 67 % [Дедкова Л.М., 1996]. Токсокароз по клиническим проявлениям нередко напоминает аскаридоз. Наиболее постоянным симптомом токсокароза является высокая эозинофилия периферической крови — до 60—80 %. При тяжелых формах заболевания могут быть обнаружены 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 *Toxosara canis* в сыворотке

Диагностический титр антител к *Toxosara canis* в сыворотке 1:12 800 и выше.

Основным методом диагностики токсокароза является обнаружение антител к *Toxosara canis* в сыворотке крови методом ИФА. Степень повышения уровня антител в крови тесно коррелирует с тяжестью течения заболевания. Повторные исследования уровня антител в крови больного позволяют оценивать эффективность проводимого лечения — об эффективности говорит снижение уровня антител.

Пневмоцистоз

Возбудитель пневмоцистоза — условно-патогенный почкующийся дрожжевой паразит *Pneumocystis carinii*. Паразит существует в двух формах: прециста — овальная, имеющая одно ядро, и циста, имеющая 2—8 ядер и форму розетки. Паразиты размножаются путем деления, после ряда делений наступает спорогония, завершающаяся образованием цисты. Пневмоцисты обитают в альвеолах легких различных животных и человека, факультативно патогенны. Заболевание характеризуется интерстициальной пневмонией со склонностью к хроническому течению.

Определение антигенов *Pneumocystis carinii* методом прямой флюоресценции в мокроте

Антигены *Pneumocystis carinii* в мокроте в норме отсутствуют.

Пневмоцисты редко присутствуют в мокроте и слизи из трахеи, поэтому для получения адекватных материалов для исследования обычно требуются более инвазивные методы. Применять их нужно в начале лечения заболевания. Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным промыванием (лаважем) и/или трансбронхиальной биопсией — наиболее широко используемые методы для получения материала у взрослых больных. Исследование материала, полученного этими методами, дает положительные результаты выявления пневмоцист у 90 % пациентов со СПИДом и около 40 % у других категорий больных с ослабленным иммунитетом. При выявлении в мазке даже одного флюоресцирующего пятна исследование считается положительным.

Определение антигенов *Pneumocystis carinii* в мокроте применяется для диагностики пневмоцистной пневмонии, в том числе при вторичных иммунодефицитах (СПИДе).

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Аспергиллез

Возбудителем аспергиллеза являются условно-патогенные плесневые грибы рода *Aspergillus*. Заболевание характеризуется преобладанием поражения органов бронхолегочной системы.

Антитела к возбудителю аспергиллеза в сыворотке

Антитела к возбудителю аспергиллеза в сыворотке в норме отсутствуют.

При серологическом исследовании антитела IgG к антигенам *Aspergillus* выявляют в сыворотке крови большинства инфицированных и практически у всех больных, в легких которых при рентгенологическом исследовании обнаружен грибковый «шар» (около 90 % случаев). Тест имеет 100 % специфичность. Важно исследовать уровень антител в динамике. Для заболевания характерно нарастание титра антител.

Кандидоз

Чаще всего кандидоз вызывается *Candida albicans*. *Candida albicans* — овальные, размножающиеся почкованием и спорообразованием дрожжеподобные грибы. В норме кандиды — представители резидентной микрофлоры слизистых оболочек, пищеварительного канала и женских мочеполовых органов. Кандидоз чаще всего регистрируют у больных с ослабленным иммунитетом.

Антитела к *Candida albicans* в сыворотке

Антитела к *Candida albicans* в сыворотке в норме отсутствуют. Диагностический титр антител больше 1:80.

Диагностика поверхностного кандидоза основана на обнаружении элементов гриба в окрашенной мазке. При висцеральных формах кандидоза большое диагностическое значение имеют серологические исследования. Используют РСК и иммуноферментный метод. Антитела обнаруживают иммуноферментным методом более чем у 90 % больных уже в первые 2 нед заболевания и у переболевших сохраняются до 5 лет. Для подтверждения диагноза важно следить за динамикой уровня антител, 4-кратный подъем титров антител между острой и реконвалесцентной стадиями позволяет предполагать этиологию заболевания, 4-кратное снижение их уровня в процессе лечения является показателем успешной терапии заболевания. Серологическая диагностика при поверхностном кандидозе неэффективна, только тяжелые формы поражения кожи и слизистых оболочек сопровождаются повышением уровня антител.

Определение антител к *Candida albicans* необходимо для диагностики кандидоза различной локализации:

- гнойные воспалительные процессы;
- воспалительные заболевания легких;
- воспалительные заболевания глотки;
- воспалительные заболевания половых органов.

Антиген *Candida albicans* в сыворотке

Антиген *Candida albicans* в сыворотке в норме отсутствует.

Тест применяют для непосредственного выявления кандидозного антигена в крови больных с инвазивным кандидозом. Этот тест более специфичен, чем выявление антител. Величина >2 нг сывороточного кандидозного антигена при ИФА предполагает инвазивный кандидоз. Чувствительность метода у онкологических больных составляет 65—70 % при специфичности 100 % [Тиц Н., 1997]. Для выявления антигена кандидоза в сыворотке исследование рекомендуется проводить не реже 2 раз в неделю.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР) В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Полимеразная цепная реакция (ПЦР), являющаяся одним из методов ДНК-диагностики, позволяет увеличить число 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 2 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, т.е. 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 гепатита С. ПЦР — это трехступенчатый процесс, повторяющийся циклично: денатурация, отжиг праймеров, синтез ДНК (полимеризация). Синтезированное количество ДНК идентифицируют методами иммуноферментного анализа или электрофореза.

В ПЦР может быть использован различный биологический материал — сыворотка или плазма крови, соскоб из уретры, биоптат, плевральная или спинномозговая жидкость и т.д. В первую очередь ПЦР применяют для диагностики инфекционных болезней, таких, как вирусные гепатиты В, С, D, цитомегаловирусная инфекция, инфекционные заболевания, передающиеся половым путем (гонорея, хламидийная, микоплазменная, уреаплазменная инфекции), туберкулез, ВИЧ-инфекция и т.д. ПЦР используют также для диагностики злокачественных заболеваний, например ретинобластомы, В-клеточной лимфомы. Этот метод рекомендуется и для диагностики наследственных заболеваний, дородового определения пола плода, ДНК-дактилоскопии в криминалистике, проведения санитарно-гигиенических исследований объектов питания и водоснабжения.

Преимущество ПЦР в диагностике инфекционных заболеваний перед другими методами исследований заключается в следующем:

- возбудитель инфекции может быть обнаружен в любой биологической среде организма, в том числе и материале, получаемом при биопсии;
- возможна диагностика инфекционных болезней на самых ранних стадиях заболевания;
- возможность количественной оценки результатов исследований (сколько вирусов или бактерий содержится в исследуемом материале);
- высокая чувствительность метода (достаточно для диагностики наличия 1—5 копий возбудителя в пробе).

Обнаружение вируса гепатита С

Вирус гепатита С в материале в норме отсутствует.

В отличие от серологических методов диагностики ВГС, где обнаруживают антитела к ВГС, ПЦР позволяет установить наличие непосредственно РНК ВГС и количественно выразить его концентрацию в исследуемом материале. Тест имеет видовую специфичность и высокую чувствительность — 10 молекул РНК ВГС в исследуемом материале достаточно для его выявления. Обнаружение антител к вирусу гепатита С подтверждает лишь факт инфицирования пациента, но не позволяет судить об активности инфекционного процесса (о репликации вируса), о прогнозе заболевания. Кроме того, антитела к вирусу гепатита С обнаруживаются как в крови больных острым и хроническим гепатитом, так и у тех пациентов, кто болел и выздоровел, а нередко антитела в крови находят только спустя несколько месяцев после появления клинической картины заболевания, что затрудняет диагностику. Обнаружение вируса гепатита С в крови с использованием ПЦР — более информативный метод диагностики. Выявление ПЦР РНК вируса гепатита С свидетельствует о виремии, позволяет судить о репликации вируса в организме и является одним из критериев эффективности противовирусной терапии. Обнаружение РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР на ранних этапах развития вирусной инфекции на фоне полного отсутствия каких-либо серологических маркеров может служить самым ранним свидетельством инфицирования. Однако изолированное выявление РНК вируса гепатита С на фоне полного отсутствия каких-либо других серологических маркеров не может полностью исключить ложноположительный результат ПЦР. В таких случаях требуются всесторонняя оценка клинических, биохимических и морфологических исследований и повторное неоднократное подтверждение наличия инфекции ПЦР.

Важное значение имеет метод ПЦР у больных хроническим вирусным гепатитом С, так как у большинства из них отсутствует корреляция между наличием вирусной репликации и активностью печеночных ферментов. В таких случаях только ПЦР позволяет судить о наличии вирусной репликации, особенно если конечный результат выражается количественно. В большинстве случаев исчезновение из сыворотки крови РНК вируса гепатита С наблюдается позже нормализации содержания печеночных ферментов, поэтому их нормализация — не основание для прекращения противовирусного лечения.

Практически важно для выявления РНК вируса исследовать методом ПЦР не только сыворотку крови, но и лимфоциты, гепатобиоптаты. Вирус удается обнаружить в 2—3 раза чаще в ткани печени, чем в сыворотке крови [Серов Н.А и др., 1998]. При оценке результатов исследования сыворотки крови на РНК вируса гепатита С следует помнить, что виремия может быть флюктуирующей (как и изменения 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 вируса гепатита С в материале с помощью ПЦР необходимо для:

- разрешения сомнительных результатов серологических исследований;
- дифференциации гепатита С от других форм гепатита;
- выявления острой стадии заболевания по сравнению с перенесенной инфекцией или контактом; определения стадии инфицированности новорожденных от серопозитивных по вирусу гепатита С матерей;
- контроля эффективности противовирусного лечения.

Все вышеизложенные особенности оценки результатов и подходов к диагностике вируса гепатита С с помощью ПЦР относятся и к другим инфекциям.

Обнаружение вируса гепатита В

Вирус гепатита В в материале в норме отсутствует.

ПЦР позволяет определять в исследуемом материале (кровь, пунктат печени) ДНК вируса гепатита В как качественно, так и количественно. Качественное определение вируса гепатита В в материале подтверждает наличие вируса в организме больного и тем самым устанавливает патогенез заболевания. Количественный метод определения содержания ДНК вируса гепатита В в исследуемом материале дает важную информацию об интенсивности развития заболевания, об эффективности лечения и о развитии резистентности

к противовирусным препаратам. Для диагностики вирусного гепатита методом ПЦР в сыворотке крови в настоящее время применяют тест-системы, чувствительность которых составляет 50—100 копий в пробе, что позволяет детектировать вирус при его концентрации $5 \cdot 10^3$ — 10^4 мл [Барановский П.М. и др., 1998]. ПЦР при вирусном гепатите В безусловно необходима для суждения о вирусной репликации. Вирусную ДНК в сыворотке крови обнаруживают у 50 % больных при отсутствии HBeAg. Материалом для выявления ДНК вируса гепатита В могут служить сыворотка крови, лимфоциты, гепатобиоптаты. Оценка результатов исследования на ДНК вирусного гепатита В во многом аналогична описанному для гепатита С.

Обнаружение ДНК вируса гепатита В в материале с помощью ПЦР необходимо для:

- разрешения сомнительных результатов серологических исследований;
- выявления острой стадии заболевания по сравнению с перенесенной инфекцией или контактом;
- контроля эффективности противовирусного лечения.

Обнаружение вируса иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека 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 для:

- неонатального скрининга;
- подтверждения результатов скринингового серологического исследования;
- скрининга пациентов с высоким риском;
- разрешения сомнительных результатов по иммуноблотинговому исследованию;
- контроля эффективности противовирусного лечения;
- определения стадии заболевания СПИД (переход инфицированности в заболевание).

Прямое количественное определение РНК ВИЧ с помощью ПЦР позволяет более точно, чем определение содержания $CD4^+$ -клеток, предсказать скорость развития СПИД 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. При содержании РНК-1 ВИЧ >74 100 копий/мл почти у всех пациентов развивается клиническая картина СПИД [Senior D., Holden E., 1996]. Вероятность развития СПИД в 10,8 раза больше у лиц с содержанием ВИЧ-1 в крови >10 000 копий/мл, чем у лиц с содержанием ВИЧ-1 в крови <10 000 копий/мл. При инфекции ВИЧ прогноз непосредственно определяется уровнем вiremии. Снижение уровня вiremии при лечении улучшает прогноз заболевания.

Обнаружение цитомегаловируса

Цитомегаловирус в исследуемом материале в норме отсутствует.

Обнаружение частиц вируса в крови больного с помощью ПЦР используют для диагностики цитомегаловирусной инфекции и контроля эффективности противовирусного лечения. В отличие от серологических методов диагностики цитомегаловирусной инфекции, где выявляют антитела к ЦМВ, ПЦР позволяет установить 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 тяжелые последствия. Цитомегаловирусная инфекция во время беременности часто протекает в субклинической форме и сопровождается невыраженными симптомами. ПЦР в таких случаях позволяет выявить этиологический фактор заболевания. Материалом для исследования могут служить клетки осадка мочи (новорожденных детей), эпителий цервикального канала больных женщин, околоплодные воды, соскобы с конъюнктивы глаз и урогенитального тракта, слюна, пунктаты печени.

Обнаружение вируса папилломы человека

Вирусы папилломы человека (human papillomavirus — HPV) являются малыми ДНК-содержащими онкогенными вирусами, которые инфицируют эпителиальные клетки и индуцируют 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.

Более 90 % всех цервикальных карцином позитивны на присутствие вирусов папилломы человека. Наиболее часто в материале из опухолей шейки матки обнаруживают типы 16 и 18 вирусов [Gabbot M. et al., 1997].

Вирусы папилломы человека типа 6 и 11 признаны этиологическим началом рецидивирующего респираторного папилломатоза, который обычно поражает носоглотку, трахею, гортань, может прогрессировать и стать распространенным бронхопульмональным заболеванием. В большинстве случаев папилломатоз является доброкачественным, однако может трансформироваться в плоскоклеточную карциному [Rady P.L. et al., 1997].

ДНК HPV типа 16 часто выявляют в клетках уротелиальной карциномы при раке мочевого пузыря у пациентов с иммунодефицитом [Beltran L.A., Escudero A.L., 1997].

Единственным методом обнаружения вирусов папилломы человека при перечисленных заболеваниях является метод ПЦР. Материалом для исследования служат пунктаты опухолей, лимфатических узлов, отделяемое из влагалища, носа, трахеи, моча. Обнаружение в исследуемом материале вируса папилломы человека определенного типа еще не говорит о наличии у пациента злокачественной опухоли, но требует проведения гистологического исследования субстрата болезни и последующего динамического наблюдения за ним.

Высказывается мнение о важной роли обнаружения вирусов папилломы человека в биоптатах лимфатических узлов при цервикальной карциноме, для определения объема оперативного лечения и выявления интактных и пораженных 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 [Sopy T. et al., 1997].

Обнаружение микобактерий туберкулеза

Микобактерии туберкулеза в материале в норме отсутствуют.

В отличие от серологических методов диагностики туберкулезной инфекции, где находят антитела к микобактериям туберкулеза, ПЦР позволяет выявить наличие непосредственно ДНК микобактерий туберкулеза и количественно выразить его концентрацию в исследуемом материале. Исследуемым материалом могут быть мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, моча, пунктаты из различных органов и кист и др. Тест имеет видовую специфичность и высокую чувствительность (более 95 %). Микробиологическая диагностика туберкулеза в настоящее время — основной метод выявления больных и мониторинга эффективности лечения. Однако микробиологические анализы на туберкулез чрезвычайно продолжительны и имеют низкую чувствительность (выявление положительных проб не превышает 50 %). Диагностика туберкулеза ПЦР имеет большое диагностическое значение (время исследования 4–5 ч). В исследованиях В.И. Голышевой и соавт. (1998) показано, что результаты ПЦР в 100 % случаев совпадали с положительными результатами микроскопии и бактериологического посева и свидетельствовали о наличии ДНК микобактерий в 65 % случаев у больных туберкулезом с отрицательным результатом микроскопии и посева. Обнаружение ДНК микобактерии туберкулеза в материале с помощью ПЦР необходимо для:

- быстрого обнаружения источника инфекции;
- диагностики легочного туберкулеза;
- диагностики туберкулеза внелегочной локализации;
- контроля эффективности противотуберкулезного лечения;
- раннего выявления случаев рецидивов.

Вместе с тем следует отметить, что ПЦР для диагностики туберкулеза не заменяет бактериологических методов.

Обнаружение *Helicobacter pylori*

***Helicobacter pylori* в исследуемом материале в норме отсутствует.**

Helicobacter pylori отводится ведущая роль в этиологии хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка. Колонизация эпителия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori* является одним из основных факторов возникновения хронического воспаления, называемого гастритом типа В. На фоне гастрита типа В образуются пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследования последних лет показали, что развитие гастрита и язвы желудка связано в первую очередь с колонизацией слизистой оболочки токсигенными штаммами *Helicobacter pylori*, в то время как колонизация нетоксигенными штаммами только в небольшом проценте случаев приводит к развитию этих заболеваний. Токсигенность штаммов обусловлена продукцией вакуолярного цитотоксина, синтез которого связан с продукцией белка с мол. массой 120 000—128 000, кодируемого геном Coag A (cytotoxin-associated gene A). Присутствие токсигенных штаммов является важным фактором перерождения язвы в аденокарциному. В настоящее время основной метод, позволяющий выявлять токсигенные штаммы, — бактериологический метод. Однако в последние годы разработаны три вида тест-систем, диагностирующих *Helicobacter pylori*:

1-й — на основе праймеров к последовательности 16S-рРНК, позволяющих идентифицировать *Helicobacter pylori* как вид;

2-й — на основе праймеров к последовательности Coag A-гена;

3-й — на основе праймеров к последовательности Vac-гена, кодирующего синтез вакуолярного токсина. Только две последние тест-системы выявляют токсигенные штаммы *Helicobacter pylori*.

Материалом для исследования служат биоптаты слизистой оболочки желудка или кал.

В настоящее время лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* представляет собой трудную задачу, так как существует значительное число штаммов возбудителя, резистентных к антибиотикам. *Helicobacter pylori* имеет природную резистентность к следующим антибиотикам: ванкомицину, триметоприму, цефсулоидину и полимиксину [Me-graud F., 1995]. Помимо природной, существует приобретенная резистентность — первичная и вторичная. Первичная резистентность возникает при приеме антибактериальных препаратов, не связанных с инфицированием *Helicobacter pylori*; вторичная — непосредственно в процессе лечения инфекции. В настоящее время описана резистентность *Helicobacter pylori* к четырем группам антибиотиков: нитроимидазолам, макролидам, фторхинолонам и производным рифампицина. Показатель первичной резистентности *Helicobacter pylori* к нитроимидазолу в России составляет около 30 %, а вторичной резистентности в группах больных язвенной болезнью превышает 50 % [Иванников И.О., 1998]. Для практикующего врача важно не только диагностировать инфекцию, вызываемую *Helicobacter pylori*, но и еще до начала лечения знать чувствительность возбудителя к тем или иным группам антибиотиков.

В настоящее время ПЦР нашла практическое применение и в изучении феномена антибиотикоустойчивости штаммов *Helicobacter pylori*. С помощью произвольно-праймерной ПЦР с использованием рестрикционных эндонуклеаз можно обнаружить точечные мутации в 23S-рРНК гене, которые обуславливают устойчивость *Helicobacter pylori* к макролидам. Разрабатываются тест-системы с ПЦР и для выявления точечных мутаций в генах, ответственных за устойчивость штаммов *Helicobacter pylori* к другим группам антибиотиков.

Обнаружение гонококков

Гонококки в материале из уретры в норме отсутствуют.

В отличие от серологических методов диагностики гонококковой инфекции, где выявляют антитела к гонококкам, ПЦР позволяет установить наличие непосредственно ДНК гонококков и количественно выразить его концентрацию в исследуемом материале. Исследуемым материалом могут быть мочокота, бронхо-альвеолярный лаваж, моча, пунктаты из различных органов и кист и др. Тест имеет видовую специфичность и высокую чувствительность (более 95 %). ПЦР-диагностика гонореи дает положительные результаты даже при хронических формах заболеваний, когда бактериоскопические и бактериологические исследования дают отрицательные ответы.

Обнаружение гонококков в материале с помощью ПЦР необходимо для диагностики гонококковой инфекции и контроля эффективности лечения.

Обнаружение микоплазм

Микоплазмы в исследуемом материале в норме отсутствуют.

Микоплазмы относятся к условно-патогенным микроорганизмам, которые персистируют и паразитируют на мембранах эпителиальных клеток и могут локализоваться как экстра-, так и интрацеллюлярно. Известно около 11 видов микоплазм, для которых человек является естественным хозяином. Из них клиническое значение имеют *M.hominis*, *M.pneumoniae*, *M.genitalium*, *M.fermentans*, *U.urealyticum*. Колонизируя слизистые поверхности, они сопровождают хроническими воспалительными процессами урогенитального и респираторного трактов, являются этиологическим фактором ревматоидного артрита и вызывают септический артрит. В последние годы появились сообщения о роли микоплазм в развитии таких заболеваний, как острый гломеруло- и пиелонефрит. При негонококковом уретрите микоплазмы выделяются методом ПЦР у 37—43 % обследованных, при гломерулонефрите — у 47 %, при пиелонефрите — у 18 %, склерозе предстательной железы — у 41 %, при сальпингитах и цервицитах — у 50 %, при послеродовом сепсисе — у 50 % больных [Гушин А.Е. и др., 1998].

Метод ПЦР выявляет непосредственно ДНК микоплазм в исследуемом материале. Для обнаружения микоплазм при заболеваниях легочной системы лучшим материалом для ПЦР является бронхиальный лаваж. 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 % случаев.

Обнаружение *Chlamidia trachomatis*

***Chlamidia trachomatis* в материале из уретры в норме отсутствуют.**

Диагностика хламидиоза с помощью ПЦР — наиболее чувствительный и специфичный метод из всех, которые используются в лабораториях в настоящее время. Чувствительность метода составляет 95—97 %, а специфичность — 95—98 %. Обнаружение *Chlamidia trachomatis* в материале из уретры с помощью ПЦР используется для:

- скрининга в популяции с высоким риском;
- обнаружения *Chlamidia trachomatis* в моче;
- разрешения сомнительных случаев при использовании других методов диагностики;
- контроля эффективности проводимого лечения.

При урогенитальных инфекциях *Chlamidia trachomatis* в материале из уретры методом ПЦР обнаруживают в 15—40 % случаев. При ревматоидном артрите урогенитальную инфекцию выявляют у 84 % больных [Суханова Г.И., 1998]. Из них хламидиоз установлен у 28 % больных, *M.hominis* — у 13 %, *U.urealyticum* — у 10 %. Хламидии можно обнаружить у больных с ревматоидным артритом не только в отделяемом из урогенитального тракта, но и в жидкости из суставов.

Глава 9

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 выделяет специфические медиаторы — релизинг-гормоны, которые по сосудам портальной системы гипоталамус—гипофиз поступают в гипофиз и, воздействуя непосредственно на его клетки, стимулируют или тормозят секрецию гормонов. Сеть кровеносных капилляров, относящихся к портальной системе гипоталамус—гипофиз, в срединном возвышении головного мозга 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 полипептидным гормонам.

Гормоны гипоталамуса

Стимуляцию секреции тропинов аденогипофиза осуществляют следующие гормоны гипоталамуса:

- кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ);
- тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ);
- гонадотропин-релизинг-гормон (ГРГ);
- пролактин-релизинг-гормон (ПРГ);
- соматотропин-релизинг-гормон (СТРГ);
- меланотропин-релизинг-гормон (МРГ).

Блокаторами секреции гипофизарных гормонов являются:

- соматостатин;
- гонадотропин-релизингингибирующий гормон (ГРИГ);
- пролактин-релизингингибирующий гормон (ПРИГ);
- меланостатин.

Биосинтез указанных выше нейрогормонов осуществляется не только в гипоталамусе, например соматостатин образуется D-клетками поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника, а также церебральными нейросекреторными клетками. ТРГ образуется, кроме гипоталамуса, и в других отделах ЦНС. Помимо названных гормонов, в гипоталамусе синтезируется 3 пептида — антидиуретический гормон (АДГ), окситоцин (ОКТ) и нейрофи-

зин (НФ), которые мигрируют вдоль нервных проводящих путей ножки гипофиза, а затем поступают в тканевые депо задней доли гипофиза. Гипоталамус регулирует высвобождение этих пептидов в кровотоки.

Гормоны гипофиза

Гипофиз выделяет гормоны с широким спектром действия (схема 9.1).

Передней долей гипофиза секретируются:

- адренотропный гормон (АКТГ);
- соматотропный гормон (СТГ), или гормон роста;
- тиреотропный гормон (ТТГ);
- фолликулостимулирующий гормон (ФСГ);
- лютеинизирующий гормон (ЛГ);
- пролактин (ПРЛ);
- β -липотропный гормон (β -ЛТГ);
- пропигмеланокортин (ПМК).

Среди клеток передней доли гипофиза различают ацидофилы, базофилы и хромофобы. К числу ацидофилов относятся клетки двух типов: одни секретируют СТГ, другие пролактин. Эти простые пептиды, в молекулах которых последовательность аминокислотных остатков одинакова, могут непосредственно воздействовать на периферические ткани. Базофилы секретируют гормоны, воздействующие на другие эндокринные железы. Различают три типа клеток: одни секретируют ТТГ, который действует на щитовидную железу; другие — гонадотропины, ФСГ и ЛГ, которые действуют на половые железы; в клетках третьего типа происходит биосинтез высокомолекулярного полипептида ПМК. Существует три основных группы пептидов семейства ПМК: 1) АКТГ, из которого могут образовываться меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ) и кортикотропин-связывающий среднедолевой пептид промежуточной доли, которые секретируются параллельно; 2) β -ЛТГ, служащий предшественником α -липотропина, β -МСГ и β -эндорфина и, следовательно, α - и γ -эндорфинов; 3) большой N-концевой пептид, из которого образуется γ -МСГ. Хромофобы содержат секреторные гранулы и могут секретировать пролактин.

Клетки срединной части гипофиза (промежуточная доля) синтезируют:

- меланоцит-стимулирующий гормон (α -МСГ);
- кортикотропин-связывающий среднедолевой пептид (КССП);
- β -эндорфин.

Задней долей гипофиза секретируются:

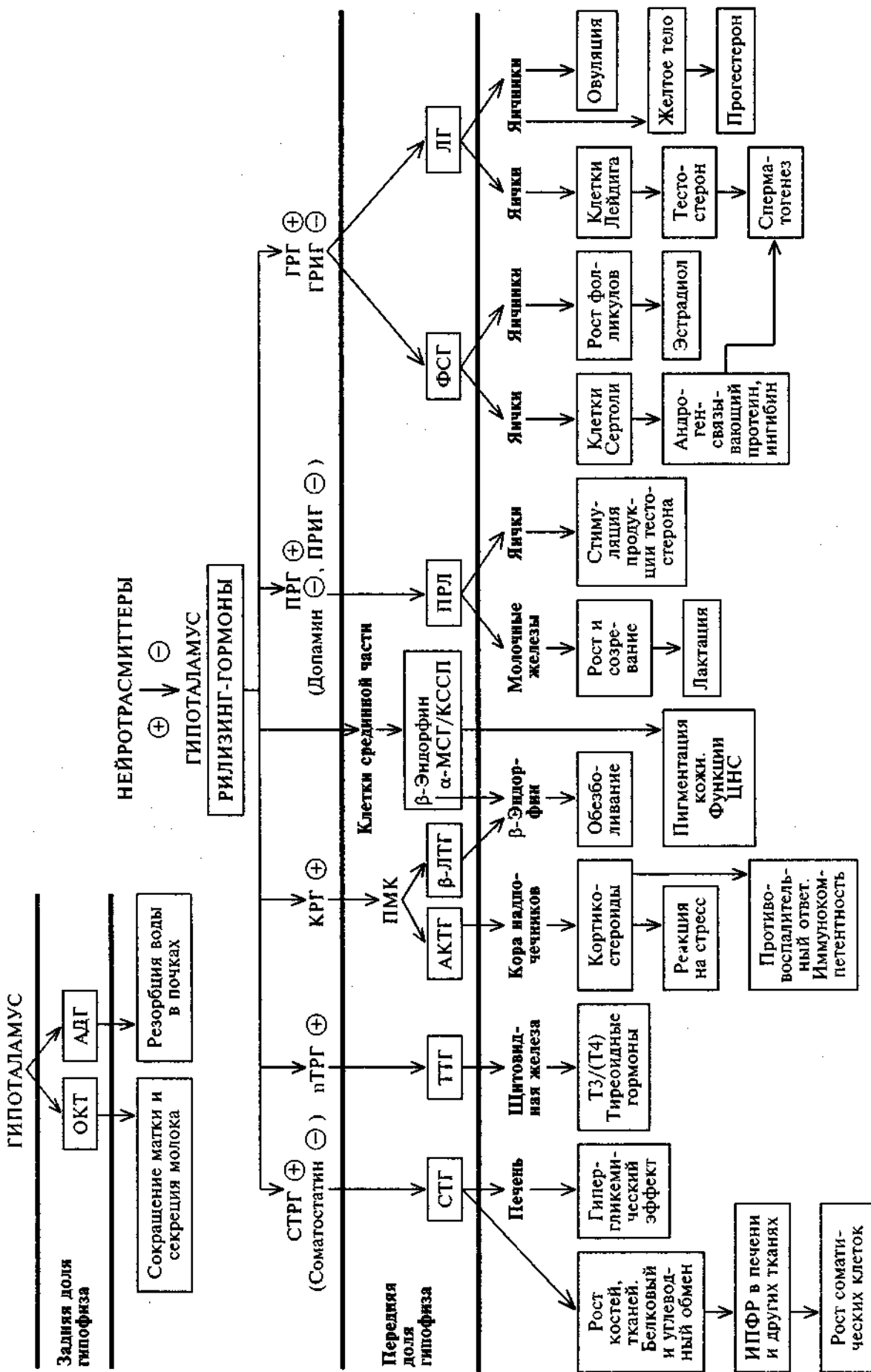
- антидиуретический гормон (АДГ, аргинин-вазопрессин);
- окситоцин (ОКТ) — гормон, который регулирует выделение молока из лактирующей молочной железы, а также может участвовать в инициации сокращений матки при родах;
- нейрофизин, функция которого изучается, он способствует транспорту и переходу в резервные формы в задней доле гипофиза АДГ и ОКТ.

Гипофизарные гормоны могут образовываться также 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

Секреция гормонов гипофиза регулируется двумя наиболее важными физиологическими механизмами: механизмом нервной регуляции и регуляторными механизмами, работающими по принципу обратной связи. Для секреции АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ известны только стимуляторы, тогда как торможение их секреции осуществляется гормонами желез-мишеней (кортикостероиды, половые стероиды, тироксин). Секрецию тропного гормона обычно угнетает повышение содержания 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 тропина аденогипофиза может угнетать секрецию рилизинг-гормона гипоталамуса.

Схема 9.1. ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА, ГИПОФИЗА И ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ



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;
- 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 желез внутренней секреции и их рецепторов;
- патологическая резистентность (ареактивность) клеток-мишеней к действию гормонов.

Основной причиной гипоталамо-гипофизарных заболеваний является нарушение взаимосвязи ЦНС, гипоталамуса, гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Для выбора эффективных методов лечения таких больных необходимо установить, на каком уровне произошла поломка взаимосвязи в системе гормональной регуляции.

Симптомы снижения или повышения функции гипофиза (табл. 9.1) могут развиваться в результате как нарушения функционального состояния ЦНС, так и первичного поражения периферических желез внутренней секреции.

Т а б л и ц а 9.1. Последствия первичного нарушения секреции гормонов передней доли гипофиза

Гормон	Избыток	Недостаточность
СТГ	Акромегалия Чрезмерный рост	Наносомия
Пролактин	Аменорея Бесплодие Галакторея	Отсутствие лактации
АКТГ	Болезнь Иценко—Кушинга	Вторичная гиподисфункция коры надпочечников
ТТГ	Гипертиреоз (очень редко)	Вторичный гипотиреоз
ЛГ/ФСГ	Преждевременная половая зрелость	Вторичная гиподисфункция половых желез Бесплодие

Гипоталамо-гипофизарные заболевания можно разделить в основном на две группы. К первой группе могут быть отнесены клинические формы гипоталамо-гипофизарных заболеваний, симптомы которых зависят от гипо- или гиперфункций периферических желез внутренней секреции. При этом выявляют симптомы нарушений следующих систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной. К этой группе могут быть отнесены заболевания, протекающие с гипо- и гиперкортицизмом, с гипо- и гипергонадизмом, а также тиреотоксикозом и гипотиреозом.

Ко второй группе относятся клинические формы гипоталамо-гипофизарных заболеваний, при которых у больных вследствие недостатка (избытка) эффектов гормонов гипофиза на соматические клетки имеются нарушения различных видов обмена, ожирение или липодистрофия, задержка роста или ускоренный рост и развитие, нарушение водно-солевого обмена.

Недостаточность секреции гормонов гипофиза часто бывает множественной, но избыточная секреция обычно характерна для одного гормона.

Лабораторная диагностика

Оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы включает определение в крови целого комплекса гормонов, обеспечивающего всю линию функциональной связи: гипоталамус → гипофиз → периферическая железа внутренней секреции → гипоталамус. Например, если исследуется состояние гипоталамо-гипофизарнотиреоидной системы, то проводятся исследования ТРГ → ТТГ → свободный тироксин (сТ4).

СОМАТОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА

СТГ — пептид, выделяемый передней долей гипофиза и состоящий из 191 аминокислоты. Суточная продукция СТГ составляет около 500 мкг. СТГ — это гормон, стимулирующий синтез белка, процессы митоза клеток и усиливающий липолиз. Период полувыведения СТГ у взрослых составляет 25 мин. Инактивация гормона в крови осуществляется гидролизом. По своему количеству в гипофизе СТГ является самым «обильным» гормоном, где его концентрация составляет 5—15 мг/г ткани. Концентрации других гормонов измеряют микрограммами. Главной функцией СТГ является стимуляция роста организма. СТГ стимулирует рост клеток как непосредственно, так и опосредованно, через инсулиноподобные факторы роста (ИПФР). ИПФР или соматомедины представляют собой полипептидные факторы роста, синтезируемые в печени и почках. Соматомедины оказывают анаболическое действие (повышают синтез белка) и стимулируют липолиз в жировой ткани. СТГ стимулирует синтез в печени ИПФР.

Секреция СТГ в норме происходит неравномерно — выбросами. В течение большей части суток уровень его в крови здоровых людей очень низок. За сутки происходит 5—9 дискретных выбросов гормона. Низкий исходный уровень секреции и пульсирующий характер выбросов значительно затрудняют оценку результатов определения уровня СТГ в крови. В таких случаях используют специальные провокационные тесты.

Основными нарушениями соматотропной функции гипофиза служат избыточная продукция СТГ и недостаточность 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 встречается редко, он возникает в молодом возрасте. Акромегалия появляется в основном в возрасте 30—50 лет у приблизительно 40—70 больных на 1 млн населения [Делов И.И., 1995]. Гигантизм и акромегалия патогенетически очень близкие заболевания.

Развитие гипофизарного нанизма (карликовости) в подавляющем большинстве случаев связано с недостаточностью соматотропной функции передней доли гипофиза вплоть до ее выпадения. Нарушение продукции СТГ гипофизом обусловлено, как правило (около 70 % случаев), первичным поражением гипоталамуса [Chatellian P. et al., 1987]. Врожденные аплазия и гипоплазия гипофиза встречаются очень редко. Любые деструктивные изменения в гипоталамо-гипофизарной области могут привести к остановке роста. Чаще всего они могут быть обусловлены краниофарингиомой, саркоидозом, токсоплазмозом и аневризмами сосудов головного мозга.

Известны формы нанизма, при которых образование и секреция СТГ не страдают, но гормон не обладает ростовой активностью или периферические ткани оказываются нечувствительными к СТГ. Это чаще всего генетические формы нанизма. У детей с синдромом Ларона имеются все признаки гипопитуитаризма, однако уровень СТГ в крови повышен на фоне сниженного уровня соматомедина С. Основной дефект обусловлен неспособностью СТГ стимулировать выработку соматомедина.

У многих больных гипопитуитаризмом не удается обнаружить видимого повреждения гипоталамуса или гипофиза, но функциональный дефект чаще всего локализуется в гипоталамусе. Может быть обнаружена недостаточность только одного СТГ или многих гормонов. В основе недостаточности СТГ у таких больных лежит врожденное отсутствие гена синтеза гормона.

Лабораторная диагностика этих нарушений включает выполнение следующих исследований:

- определение содержания соматотропного гормона в сыворотке;
- определение содержания соматомедина С в крови;
- проведение физиологических проб:
 - исследование спонтанной суточной секреции СТГ;
 - регистрация пика СТГ;
 - проба с дозированной велоэргометрической нагрузкой;
- проведение проб:
 - тест стимуляции СТГ инсулином;
 - тест стимуляции СТГ L-ДОФА;
 - тест стимуляции СТГ аргинином;

- тест стимуляции СТГ клонидином;
- тест угнетения СТГ глюкозой;
- тест с соматотропин-рилизинг гормоном (СТРГ);
- тест с ТРГ;
- тест с парлоделом.

Соматотропный гормон (СТГ) в сыворотке

Т а б л и ц а 9.2. Содержание СТГ в сыворотке в норме

Возраст	Норма, нг/мл
Кровь из пуповины	10—50
Новорожденные	10—40
Дети	1—10
Взрослые:	
мужчины	До 2,0
женщины	До 10,0
Старше 60 лет:	
мужчины	0,4—10,0
женщины	1—14

Повышенное выделение СТГ отмечается при физической работе, во время глубокого сна. Продукция и секреция СТГ регулируется двумя пептидами гипоталамуса: соматoliberином, который стимулирует продуцирование СТГ, и соматостатином, оказывающим обратное действие.

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 нет. Спонтанная суточная секреция СТГ у детей в норме и при различных заболеваниях представлена на рис. 9.1.

По данным Martha и соавт. (1992), скорость секреции СТГ у детей:

- от 3 мес до 10 лет — 13—20 мкг/кг за 24 ч;
- 11—15 лет — 32—61 мкг/кг за 24 ч;
- 16—18 лет — 11—24 мкг/кг за 24 ч.

Средняя амплитуда пиков содержания СТГ в крови от 7 до 23 нг/мл (11—15 нг/мл), частота — 1,3—4,5 (2—3) в час. Имеется положительная корреляция между скоростью роста детей и среднесуточной концентрацией СТГ.

Экскреция СТГ с мочой. Это исследование имеет преимущества по сравнению с определением суточного ритма пиков концентрации СТГ в крови, так как не требует частого забора крови у пациента. Экскреция СТГ с мочой у здоровых детей значительно превышает таковую у пациентов с дефицитом СТГ и идиопатической задержкой роста. Ночная экскреция СТГ с мочой тесно коррелирует с суточной экскрецией (табл. 9.3), в связи с чем целесообразно исследовать только утреннюю порцию мочи. Параллельно с определением СТГ в моче необходимо исследовать и уровень креатинина.

Т а б л и ц а 9.3. Нормальная экскреция СТГ с мочой у детей

Возраст, годы	СТГ в моче, нг/г креатинина	
	ночная экскреция	суточная экскреция
1—8	7,5—42 (средняя 18)	10,2—30,1 (средняя 15,8)
9—18	6,7—39 (средняя 15)	9,3—29 (средняя 16,2)

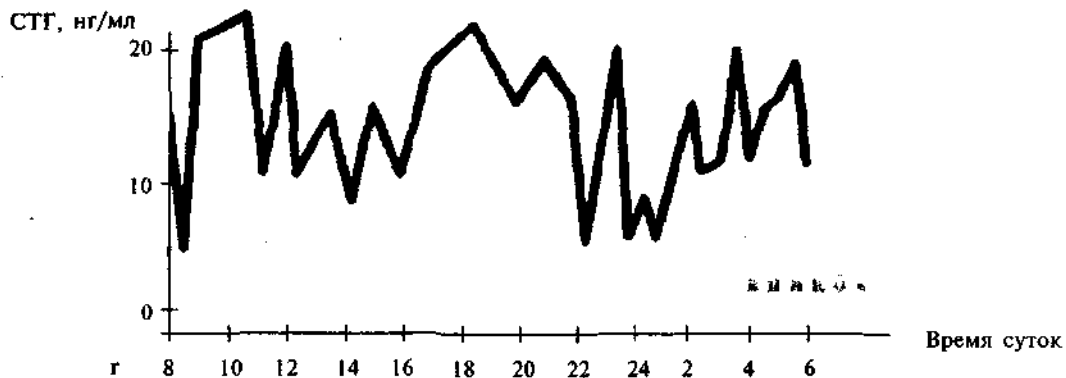
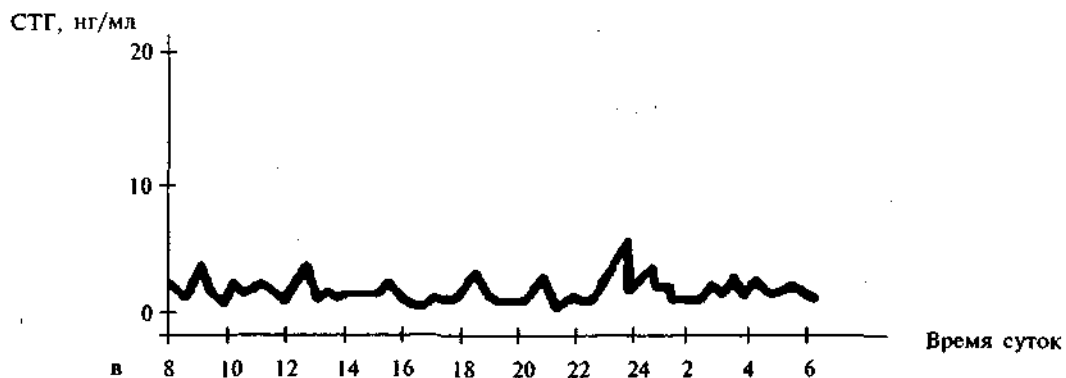
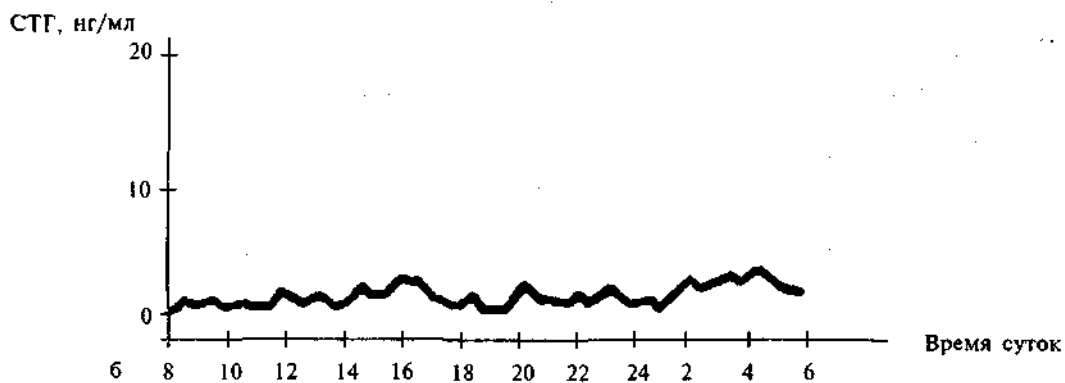
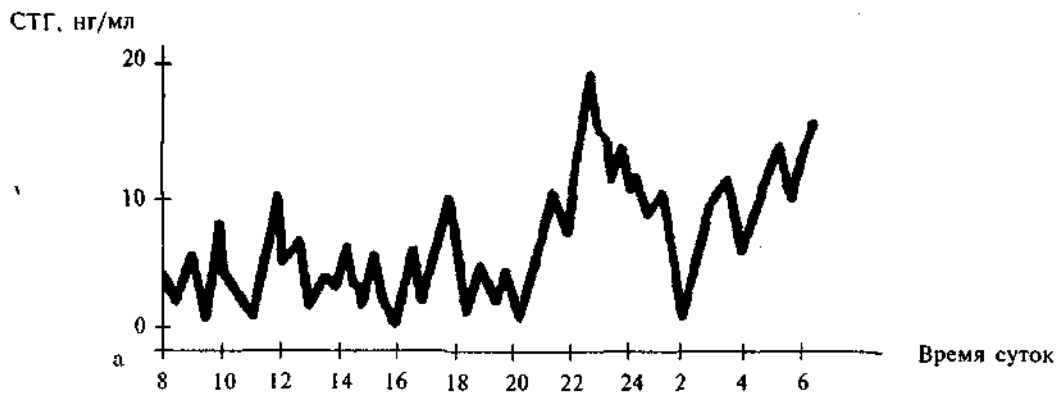


Рис. 9.1. Колебания содержания СТГ в крови у детей по K.S. Wikland, S. Rosberg (1983).

а — здоровые дети; б — полный дефицит СТГ; в — частичный дефицит СТГ;
г — повышенная секреция СТГ при гигантизме.

Повышение содержания СТГ в сыворотке крови наблюдается главным образом при акромегалии и гигантизме (СТГ-продуцирующей аденоме гипофиза). Основным в лабораторной диагностике гигантизма и акромегалии является определение уровня СТГ в сыворотке крови натощак (среднее значение трехкратных определений в течение 2—3 дней). Уровень СТГ в крови больных повышается, достигая иногда 400 нг/мл (в 2—100 раз выше средней величины). При близких к нормальным уровням содержания СТГ в крови натощак, для подтверждения диагноза и установления фазы заболевания (активная или неактивная) необходимо исследовать суточный ритм секреции СТГ, а также провести ряд физиологических и фармакологических тестов. При большинстве болезней из-за недостаточности секреции СТГ суточный ритм колебаний содержания СТГ отсутствует. Для уточнения диагноза содержание СТГ в сыворотке исследуют с интервалом 1—2 мес. Важную информацию дает проба с ТРГ. В норме ТРГ не влияет на секрецию СТГ, однако у больных с акромегалией введение ТРГ в 90 % случаев существенно увеличивает содержание СТГ в крови. 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 уровень СТГ не превышает 10,0 нг/мл.

Эффективная гамма- или протонотерапия приводит к нормализации концентрации СТГ в крови. Результат гамма-терапии оценивают не ранее чем через 2 мес, а протонотерапии — через 4 мес по окончании лечения. Радикально проведенная 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 приема глюкозы. Снижение уровня СТГ в ходе теста до 2,5 нг/мл и ниже свидетельствует о радикально проведенной аденомэктомии.

Пониженное выделение СТГ в период роста вызывает карликовость. При гипофизарном нанизме секреция СТГ снижена, суточный ритм секреции отсутствует. Если в пробе, взятой натощак, содержание СТГ превышает 10 нг/мл, его недостаточность может быть исключена. При более низких показателях содержания СТГ в сыворотке крови необходима дополнительная лабораторная диагностика. Проводят различные диагностические пробы, поскольку нижняя граница нормы СТГ в крови близка к пределу чувствительности метода. При выявлении недостаточности СТГ функциональные и фармакологические пробы позволяют исследовать его гипофизарный резерв и установить место локализации дефекта.

Тесты на стимуляцию секреции СТГ (инсулиновый, аргининовый, тест с L-ДОФА) при гипопитуитаризме с поражением гипоталамо-гипофизарной области отрицательные, т.е. содержание СТГ в сыворотке крови в ходе проб не изменяется или незначительно возрастает, не достигая 10,0 нг/мл, уровень СТГ ниже 7—10 нг/мл после двух провокационных проб подтверждает диагноз его недостаточности. У больных с нанизмом Ларона базальный уровень СТГ повышен и все динамические тесты положительные, т.е. уровень СТГ в ходе пробы превышает 10,0 нг/мл или возрастет в несколько раз по сравнению с фоном.

Тесты с СТРГ, ТРГ и с другими тестами помогают установить локализацию поражения в гипоталамо-гипофизарной системе. Если имеется положительная реакция на СТРГ, ТРГ и отрицательная на инсулиновую гипогликемию, то можно предположить наличие очага поражения на уровне гипоталамуса. Отсутствие реакции на СТРГ, ТРГ и инсулиновую гипогликемию свидетельствует о первичном поражении гипофиза.

Уровень СТГ в крови может снижаться у детей с первичным гипотиреозом. Успешное лечение гипотиреоза приводит к нормализации уровня СТГ. Заболевания и состояния, при которых может изменяться содержание СТГ в крови, представлены в табл. 9.4.

Т а б л и ц а 9.4. Состояния, влияющие на содержание СТГ в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Акромегалия и гигантизм	Гипофизарная карликовость
Голодание, стресс, алкоголизм	Гиперкортицизм
Хроническая почечная недостаточность	Тучность
Посттравматические и постоперационные состояния	Химио- и радиотерапия
Порфирия, гипергликемия	Оперативные вмешательства
Эктопическая продукция опухолями желудка, легких	Синдром Иценко—Кушинга
Гиперпитуитаризм	Факторы, вызывающие гипергликемию
Физическая нагрузка	Гипопитуитаризм

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
АКТГ, вазопрессин, эстрогены, норадреналин, дофамин, серотонин, клонидин, пропранолол, альфа-дофа, бромкриптин, аргинин, инсулин, витамин РР, амфетамин	Анэнцефалия у плода Прием препаратов: прогестерон, глюкокортикоиды, изопротеренол, метисегрит, фенотиазин, соматостатин, глюкоза

Соматомедин С (СМ) в сыворотке

Соматомедин С представляет собой одноцепочечный белок, состоящий из 67 аминокислот. В течение дня почти не наблюдается колебаний концентрации соматомедина С в крови. Его уровень повышается в течение первого года жизни, достигая наивысших значений у подростков; впоследствии имеет тенденцию к снижению до 50-летнего возраста. При беременности уровень соматомедина С в крови постепенно повышается по мере увеличения срока беременности. Причиной некоторых форм нарушения роста у детей служит дефицит инсулинзависимых факторов роста. Соматомедины стимулируют размножение клеток и их рост, связывая со специфическими рецепторами на плазматической мембране клеток-мишеней. Синтез ИПФР I (соматомедин С) регулируется главным образом уровнем СТГ, в то время как продуцирование печенью ИПФР II (соматомедин А) не зависит от уровня СТГ в крови. Содержание соматомедина С в сыворотке в норме представлено в табл. 9.5.

Т а б л и ц а 9.5. Содержание соматомедина С в сыворотке в норме [Гилл У., 1997]

Возраст, годы	Пол	Величины, ЕД/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	

При акромегалии концентрация соматомедина С в крови постоянно увеличена, поэтому его содержание служит более достоверным критерием диагностики акромегалии, чем уровень СТГ. При акромегалии уровень соматомедина С может являться показателем тяжести заболевания и эффективности проводимого лечения. Характерным для акромегалии признаком служит повышение уровня СМ в крови, эффективное лечение должно способствовать нормализации соматомедина С в крови [Бергман Р.Е., Воган В.К., 1994]. Наиболее важную информацию этот тест позволяет получать у больных с активной акромегалией и относительно низким базальным уровнем СТГ. Исследование соматомедина С имеет важное значение у больных с подозрением на акромегалию, у которых после введения глюкозы уровень СТГ снижается до нормы.

Т а б л и ц а 9.6. Изменение содержания гормонов в крови и функциональных тестов при различных формах нарушения роста (Шабалов Н.П., 1996)

Клинический синдром	СТГ базальный	СМ базальный	Суточный ритм	Тест с физической нагрузкой	Аргинин, инсулин, клофелин, L-ДОФА-тест	Тест с глюкозой	СТРГ-тест	ТРГ-тест
Гигантизм (акромегалия)	↑	↑	Отсутствует	Парадоксальный	Парадоксальный	Отрицательный или с повышением СТГ	Резко положительный	Парадоксальный
Гипопитуитаризм:								
— гипоталамический	↓	↓	То же	Отрицательный	Отрицательный	-	+	+
— гипофизарный	↓	↓	* *	*	*	-	Отрицательный	Отрицательный
— биологически неактивный СТГ	↑	↓*	+	+	+	-	+	+
— нанизм Ларона	↑	↓**	+	+	+	-	+	+
Конституциональная задержка роста	Н, ↓	Н, ↓	+	+	+	+	+	+
Заболевания почек	Н, ↓	↓	+	+	+	Парадоксальный	+	+
Цирроз печени	Н	↓	+	+	+	+	+	+
Гипотрофия	Н, ↑	↓	+	+	+	+	+	+
Нервная анорексия	Н, ↑	↓	+	+	+	+	+	+
Дефицит витамина D	Н	↓	+	+	+	+	+	+
Ожирение	↓	Н	+	+	+	Парадоксальный	+	Может быть нарушен
Примордиальный нанизм	Н	Н	Парадоксальный	+	Парадоксальный	+	+	-

Обозначения: * — повышается после введения СТГ; ** — не повышается после введения СТГ; Н — норма.

В настоящее время в качестве показателя недостаточности СТГ используют определение концентрации соматомедина С в крови. У мальчиков с конституциональной задержкой роста уровень соматомедина С в крови ниже, чем у сверстников. При недостаточности СТГ уровень соматомедина С очень низкий. Всем детям, у которых уровень соматомедина С в крови снижен, могут быть проведены провокационные тесты высвобождения СТГ при отсутствии видимых причин для задержки роста. Дети, у которых уровень соматомедина С снижен, должны находиться под наблюдением. У детей с недостаточностью СТГ низкий уровень соматомедина С нормализуется при эффективном лечении.

Изменения содержания гормонов в крови и функциональных тестов при различных формах нарушения роста представлены в табл. 9.6.

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 коры надпочечников называют клубочковой зоной (*zona glomerulosa*), за ней идет пучковая (*zona fasciculata*) — наиболее широкая средняя зона коры надпочечника. За пучковой зоной следует сетчатая (*zona reticularis*). Границы между зонами несколько условны и непостоянны. Наружный тонкий слой (клубочковая зона) секретирует только альдостерон (см. «Функциональное состояние гормональных систем регуляции обмена натрия и воды»). Два других слоя — пучковая и сетчатая зоны — образуют функциональный комплекс, секретирующий основную массу гормонов коры надпочечников. Пучковая и сетчатая зоны синтезируют глюкокортикоиды и андрогены.

Мозговой слой надпочечников является частью симпатической нервной системы, исследование его функционального состояния будет рассмотрено ниже (см. «Функциональное состояние симпатико-адреналовой системы»).

В пучковой зоне коры надпочечников прегненолон, синтезированный из холестерина, преобразуется в 17- α -оксипрегненолон, служащий предшественником кортизола, андрогенов и эстрогенов. На пути синтеза кортизола из 17- α -оксипрегненолона образуется 17- α -оксипрогестерон, который последовательно гидроксилируется в кортизол.

К продуктам секреции пучковой и сетчатой зон относятся стероиды, обладающие андрогенной активностью: дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), андростендион (и его 11- β -аналог) и тестостерон. Все они образуются из 17- α -оксипрегненолона. В количественном отношении главными андрогенами надпочечников являются ДГЭА и ДГЭА-С, которые в железе могут превращаться друг в друга. Андрогенная активность надпочечниковых стероидов в основном обусловлена их способностью преобразовываться в тестостерон. В самих надпочечниках его образуется очень мало, равно как и эстрогенов (эстраона и эстрадиола). Однако надпочечниковые андрогены служат источником эстрогенов, образующихся в подкожной жировой клетчатке, волосяных фолликулах, молочной железе.

Продукция надпочечниковых глюкокортикоидов и андрогенов регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. В гипоталамусе вырабатывается кортикотропин-рилизинг гормон, попадающий через портальные сосуды в переднюю долю гипофиза, где он стимулирует продукцию АКТГ. АКТГ вызывает в корковом слое надпочечников быстрые и резкие сдвиги. В коре надпочечников АКТГ повышает скорость отщепления боковой цепи от холестерина — реакции, лимитирующей скорость стероидогенеза в надпочечниках. Эти гормоны (КРГ \rightarrow АКТГ \rightarrow свободный кортизол) связаны между собой классической петлей отрицательной обратной связи. Повышение уровня свободного кортизола в крови тормозит секрецию КРГ. Снижение уровня свободного кортизола в крови ниже нормы активирует систему, стимулируя высвобождение КРГ гипоталамусом.

Заболевания коры надпочечников могут протекать или с гиперфункцией, когда секреция ее гормонов повышается (гиперкортицизм), или с гипофункцией при снижении секреции (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.

1. 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, вилочковой железы, печени, яичников, секретирующие АКТГ или КРГ (кортикотропин-релизинг гормон);
- синдром феминизации и вирилизации (избыток андрогенов и/или эстрогенов).

2. Гипокортицизм:

- первичный;
- вторичный;
- третичный.

3. Дисфункция коры надпочечников:

- аденогенитальный синдром.

Для исследования функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы определяют: уровень АКТГ в плазме, кортизола в плазме, свободного кортизола в моче, ДГЭА-С в плазме, 17-ОКС в моче, 17-КС в моче, 17 α -гидроксипрогестерона в плазме.

Проводят также фармакологические тесты.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) в сыворотке

Содержание АКТГ в сыворотке в норме: в 8,00 ч — <22 пмоль/л, в 22,00 ч — <6 пмоль/л.

АКТГ — гормон, выделяемый передней долей гипофиза под влиянием тропных факторов гипоталамуса, представляет собой пептид, состоящий из 39 аминокислотных остатков с мол. массой около 4500. Секреция АКТГ в кровь подвержена суточным ритмам, концентрация максимальна в 6 ч утра, а минимальна — около 22 ч. Сильным стимулятором выделения является стресс. Время полужизни в крови составляет 3—8 мин. АКТГ — важнейший стимулятор коры надпочечников.

Для болезни Иценко—Кушинга характерны 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 в дифференциальной диагностике болезни и различных форм синдрома Иценко—Кушинга (табл. 9.7). 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 бронха или тимомой) уровень АКТГ в крови повышен. Для дифференциальной диагностики между болезнью Иценко—Кушинга и синдромом эктопического АКТГ применяется проба с кортикотропин-релизинг гормоном. У лиц с болезнью Иценко—Кушинга секреция АКТГ после введения КРГ значительно возрастает. АКТГ-продуцирующие клетки опухолей негипофизарной локализации не имеют рецепторов КРГ, поэтому у больных с синдромом эктопического АКТГ уровень АКТГ при этой пробе существенно не изменяется.

Т а б л и ц а 9.7. Дифференциальная диагностика гиперкортицизма

Показатель	Болезнь Иценко—Кушинга	Синдром Иценко—Кушинга	Синдром эктопической секреции АКТГ
Уровень калия в плазме	Н, ↓	Н, П	Резко, ↓↓
Уровень АКТГ в плазме	↑ В 1,5—2 раза	Н, ↓	В 1,5—10 раз
Уровень кортизола в плазме	↑ В 1,5—3 раза	↑ В 2—4 раза	↑ В 3—5 раз
Уровень ОКС в моче	↑ В 1,5—3 раза	↑ В 2—3 раза	↑ В 2—5 раз
Уровень 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

При АКТГ-эктопированном синдроме содержание АКТГ в плазме крови повышается от 22 до 220 пмоль/л и более. Так, у 30—70 % больных мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого выявляют повышенный уровень АКТГ в крови. Повышенное содержание АКТГ в крови обнаруживают также при медулярном раке щитовидной железы и раке вилочковой железы в 20—90 % случаев, при раке яичника — в 20 %, при раке молочной железы — в 41 %, при раке желудка — в 54 %, при раке толстой кишки — в 27 % случаев [Bates S.E. et al., 1985]. В диагностическом плане при АКТГ-эктопированном синдроме клинически значимы концентрации АКТГ в крови выше 44 пмоль/л и результаты селективного определения содержания гормона в различных венах.

При первичной недостаточности коры надпочечников уровень АКТГ в крови значительно повышен — в 2—3 раза и более. Нарушается ритм секреции АКТГ — содержание АКТГ в крови как утром, так и вечером повышено. Уровень АКТГ в крови при вторичной надпочечниковой недостаточности снижается в отличие от первичной. 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.

У беременных концентрация АКТГ в крови может быть повышена. Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация АКТГ, приведены в табл. 9.8.

Т а б л и ц а 9.8. Заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация АКТГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Болезнь Иценко—Кушинга	Гипофункция коры надпочечников
Паранеоплазматический синдром	Опухоль коры надпочечников
Болезнь Аддисона	Опухоль, выделяющая кортизол
Посттравматические и послеоперационные состояния	Применение криптогепадина
Синдром Нельсона	Введение глюкокортикоидов
Надпочечниковый вирилизм	
Прием АКТГ, метопирона, инсулина, вазопрессина	
Эктопическая продукция АКТГ	

Кортизол в сыворотке

Содержание кортизола в сыворотке в норме: в 8,00 ч — 200—700 нмоль/л (70—250 нг/мл), в 20,00 ч — 55—250 нмоль/л (20—90 нг/мл); разница между утренней и вечерней концентрацией >100 нмоль/л. При беременности концентрация кортизола повышается и нарушается суточный ритм его выделения.

Кортизол — стероидный гормон, выделяемый корой надпочечников. Он составляет 75—90 % кортикоидов, циркулирующих в крови, метаболизируется в печени. Период полураспада составляет 80—100 мин. Кортизол фильтруется в почечных клубочках и удаляется с мочой.

Уровень кортизола у больных с хронической недостаточностью коры надпочечников снижен. При первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола в крови и свободного кортизола, 17-ОКС в моче также снижены. У лиц с нерезко выраженной 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. К таким пробам относятся проба с однократным внутримышечным введением кортикотропина и проба с внутривенным введением синактена. У здорового человека уровень кортизола в крови после введения этих препаратов увеличивается в 2 раза и более. Отсутствие реакции на введение препаратов свидетельствует о наличии первичной надпочечниковой недостаточности.

При вторичной надпочечниковой недостаточности реакция надпочечников на введение АКТГ сохранена. Однако следует помнить, что при длительно существующей вторичной надпочечниковой недостаточности развивается атрофия коры надпочечников, и они утрачивают способность увеличивать секрецию глюкокортикоидов в ответ на введение АКТГ.

Содержание кортизола в крови увеличивается при болезни и синдроме Иценко—Кушинга. Уровень кортизола в крови при синдроме Иценко—Кушинга обычно повышен, но

подвержен большим колебаниям ото дня ко дню, поэтому для подтверждения диагноза иногда приходится повторять исследования. У большинства больных нарушен нормальный суточный ритм колебания уровня кортизола в крови, но наиболее показательны концентрации, определяемые в 8 и 20 ч. У значительной части лиц с болезнью и синдромом Иценко—Кушинга уровень кортизола в крови оказывается нормальным 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 АКТГ-эктопированного синдрома характерно значительное увеличение скорости секреции кортизола по сравнению с другими формами гиперкортицизма. Если при болезни Иценко—Кушинга скорость секреции кортизола составляет около 100 мг/сут, то при эктопированных опухолях — 200—300 мг/сут.

Содержание кортизола в крови может быть повышено у эмоциональных людей (реакция на венепункцию).

Увеличение концентрации кортизола в крови может быть выявлено при следующих заболеваниях: синдром Иценко—Кушинга, гипотиреоз, цирроз печени, терминальные состояния, некомпенсированный сахарный диабет, астматические состояния, состояние алкогольного опьянения у непьющих людей.

Концентрация кортизола в крови с сохранением суточного ритма выделения повышена при стрессе, болевом синдроме, лихорадках, синдроме Иценко—Кушинга.

При острых инфекциях, менингитах, опухолях ЦНС, акромегалии, правожелудочковой недостаточности, печеночной недостаточности, почечной гипертензии, гиперфункции гипофиза, психической депрессии, приеме синтетических аналогов глюкокортикоидов (преднизон, преднизолон), эстрогенов, амфемина концентрация кортизола в крови с потерей суточного ритма выделения (суточный ритм монотонный) возрастает.

Снижение концентрации кортизола в крови выявляют при первичной гипофункции коры надпочечников, болезни Аддисона, нарушениях функций гипофиза.

СВОБОДНЫЙ КОРТИЗОЛ В МОЧЕ

Концентрация свободного кортизола в моче в норме 30—300 нмоль/сут (10—100 мкг/сут) или 15—30 нмоль/нмоль креатинина.

Кортизол, не связанный с белками плазмы крови (свободный кортизол), фильтруется в почечных клубочках и выводится с мочой. Свободный кортизол в плазме крови является основной биологически активной формой гормона. Его концентрация в суточной моче непосредственно отражает уровень 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 является основным тестом диагностики гиперфункции коры надпочечников. При оценке результатов определения свободного кортизола в суточной моче необходимо учитывать, что при физической нагрузке у больных с ожирением концентрация гормона может быть повышенной. При наличии у пациента почечной недостаточности концентрация свободного кортизола в моче снижается и не отражает размеров его секреции.

У большинства больных при синдроме и болезни Иценко—Кушинга содержание свободного кортизола в моче повышено. Очень высокая концентрация свободного кортизола в моче указывает на карциному надпочечника.

При первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности определяют низкие концентрации кортизола в крови и свободного кортизола, 17-ОКС в моче. При вторичной надпочечниковой недостаточности в первые дни после стимуляции синактеном экскреция свободного кортизола или 17-ОКС может не возрастать, но в последующие 3—5 сут содержание этих гормонов в моче сравнимо с таковыми у здоровых людей после стимуляции. При полной первичной надпочечниковой недостаточности уровень свободного кортизола или 17-ОКС после стимуляции не меняется; при относительной надпочечниковой недостаточности исходный уровень свободного кортизола или 17-ОКС в суточной моче может быть нормальным или сниженным, а в первый день после стимуляции увеличивается как у здоровых людей (повышение в 3—5 раз), однако на 3-й день содержание свободного кортизола или 17-ОКС не возрастает.

17-Оксикортикостероиды (17-ОКС) в моче

Концентрация 17-ОКС в моче в норме — 5,2—13,2 мкмоль/сут.

17-ОКС — это глюкокортикоидные гормоны 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 сохраненном функциональном резерве коры надпочечников и позволяют исключить первичную надпочечниковую недостаточность.

Увеличение экскреции 17-ОКС наблюдается при болезни и синдроме Иценко—Кушинга, а также довольно часто при алиментарно-конституциональной и гипоталамо-гипофизарной формах ожирения [Орлов Е.Н., 1995]. Для дифференциальной диагностики болезни Иценко—Кушинга и ожирения используют дексаметазоновый тест Лиддла. 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 на 50 % не происходит или же экскреция 17-ОКС уменьшилась более чем в 2 раза, но превышает 10 мкмоль/сут, то правомерна постановка диагноза болезни или синдрома Иценко—Кушинга. В целях дифференциальной диагностики между болезнью и синдромом Иценко—Кушинга проводится большой дексаметазоновый тест. Подавление экскреции 17-ОКС на 50 % и более свидетельствует о болезни Иценко—Кушинга, отсутствие подавления — о синдроме [Тиц У., 1986].

Лабораторные показатели, облегчающие диагностику синдрома гиперкортицизма и установление его этиологии, представлены в табл. 9.9.

Т а б л и ц а 9.9. Лабораторные показатели, облегчающие диагностику синдрома гиперкортицизма и установление его этиологии

Клиническое использование	Лабораторные показатели	Гиперплазия коры надпочечников		Опухоль коры надпочечников	
		болезнь Иценко—Кушинга	эктопический АКТГ	карцинома	аденома
Диагноз	Кортизол плазмы: — утром — вечером — после малого дексаметазонового теста Свободный кортизол в моче	↑ или Н ↑ Отсутствие понижения	↑ ↑ Отсутствие понижения	↑ ↑ Отсутствие понижения	↑ или Н ↑ Отсутствие понижения
Этиология	АКТГ плазмы Кортизол плазмы после большого дексаметазонового теста 17-ОКС в моче или ДГЭА-С плазмы	Верхняя граница Н или ↑ ↓ Н	↑ Отсутствие понижения Часто ↑	↓↓ Отсутствие понижения Обычно резко ↑	↓↓ Отсутствие понижения Н

Обозначения: Н — нормальные величины показателя; ↑ — повышение показателя; ↓ — снижение показателя; ↓↓ — резкое снижение показателя.

Кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ) в сыворотке

Содержание КСГ в сыворотке в норме у мужчин — 323—433 нмоль/л, у женщин — 256—393 нмоль/л; при беременности — 541—1031 нмоль/л.

КСГ синтезируется в печени и представляет собой гликопротеин, который связывает и участвует в транспорте кортизола, кортикостерона, прогестерона, 17 α -гидроксипрогестерона и в меньшей степени тестостерона. У здорового человека он связывает до 690 нмоль/л корти-

зола. При больших концентрациях гормона уровень свободного кортизола не пропорционален его общему содержанию в плазме, так как КСГ не в состоянии связать основную часть кортизола. Например, при общей концентрации кортизола в плазме 1104 нмоль/л концентрация свободного кортизола (около 276 нмоль/л) окажется в 10 раз выше, чем при общем уровне кортизола 276 нмоль/л. Определение уровня КСГ с общим кортизолом дает представление об уровне свободного кортизола в крови.

Уровень КСГ в плазме регулируется различными факторами. Так, эстрогены и тиреоидные гормоны повышают уровень КСГ в плазме. КСГ повышен при активном гепатите, сахарном диабете. При гипофункции яичников, нефрозах, хронических болезнях печени уровень КСГ снижается. Изменение синтеза КСГ приводит к нарушению доставки гормонов к органам-мишеням и выполнению их физиологических функций. Врожденный семейный дефицит КСГ обычно не сопровождается развитием синдрома гипер- или гипокортицизма.

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) в сыворотке

Т а б л и ц а 9.10. Содержание ДГЭА-С в сыворотке в норме

Возраст	Пол	Уровень ДГЭА-С	
		мкг/мл	мкмоль/л
Новорожденные		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: 19—30 лет	Мужской	1,26—6,19	3,4—16,7
	»	0,59—4,52	1,6—12,2
	»	0,20—4,13	0,5—11,1
	»	0,10—2,85	0,3—7,7
31—50 лет	Женский	0,29—7,91	0,8—21,1
	»	0,12—3,79	0,8—10,2
51—60 лет	»	0,2—1,2	0,5—3,1
старше 61 года	»	0,8—3,9	2,1—10,1
Период беременности	»	0,1—0,6	0,32—1,6
Предклимактерический период	»		
Постклимактерический период	»		

ДГЭА-С синтезируется в надпочечниках (95 %) и яичниках (5 %), выделяется с мочой и составляет основную фракцию 17-кетостероидов. Определение его концентрации в крови позволяет отказаться от определения в моче 17-кетостероидов. Уровень ДГЭА-С понижается у новорожденных во время первых трех недель жизни, в дальнейшем он повышается с 6-летнего возраста до 13 лет, достигая уровня взрослых. Появлению типичных признаков половой зрелости предшествует повышение активности надпочечников, отражающееся на уровне ДГЭА-С. Низкий уровень ДГЭА-С в крови обнаруживают при задержке полового созревания. Обратное явление наблюдается при преждевременном половом созревании. Начиная с момента полового созревания и до 45—50 лет уровень ДГЭА-С в крови остается неизменным, а затем постепенно понижается. В репродуктивной эндокринологии его определение в крови используют главным образом для того, чтобы дифференцировать происхождение андрогенов. Высокое содержание ДГЭА-С говорит об их надпочечниковом происхождении, низкое — об их происхождении из семенников.

Вирилизующие опухоли коры надпочечников — андростеромы — продуцируют избыточное количество мужских половых гормонов — андрогенов. При лабораторных исследованиях у таких больных в крови выявляют значительно повышенный уровень ДГЭА-С и тестостерона, экскреция 17-КС с мочой увеличена.

17- α -Гидроксипрогестерон (17-ОНР) в сыворотке (тест на адреногенитальный синдром)

17-ОНР является стероидом, предшественником кортизола, обладающим натрий-уретическими свойствами. Гормон вырабатывается в надпочечниках, яичниках, яичках и плаценте. 17-ОНР в результате гидроксилирования превращается в кортизол. Содержание 17- α -гидроксипрогестерона в сыворотке в норме приведено в табл. 9.11.

Т а б л и ц а 9.11. Содержание 17- α -гидроксипрогестерона в сыворотке в норме

Возраст	17-ОНР, нг/мл
Дети, пубертатный возраст:	
мальчики	0,1—0,3
девочки	0,2—0,5
Женщины:	
фолликулиновая фаза	0,2—1,0
лютеиновая фаза	1,0—4,0
постменопауза	< 0,2

Определение 17-ОНР в крови играет ведущую роль в диагностике адреногенитального синдрома, который сопровождается гиперпродукцией корой надпочечников гормонов одной группы и снижением секреции другой. В основе адреногенитального синдрома (АГС) лежит наследственный дефицит 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-десполаза), 17-гидроксилазы. Общим для всех форм АГС является нарушение синтеза кортизола, регулирующего секрецию АКТГ по принципу механизма обратной связи.

Снижение содержания кортизола в крови способствует усиленному выделению передней долей гипофиза АКТГ, что ведет к гиперфункции надпочечников, ее гиперплазии и увеличению секреции стероидных предшественников, из которых синтезируются андрогены. Однако большое количество андрогенов не в состоянии по принципу обратной связи уменьшить выделение гипофизом АКТГ. В результате в коре надпочечников накапливается избыточное количество 17- α -гидроксипрогестерона как из-за недостаточного его превращения в кортизол, так и вследствие усиленного его образования.

Наиболее часто (80—95 % всех случаев) обнаруживают недостаточность 21-гидроксилазы, которая необходима для превращения 17- α -гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и далее в кортизол. У каждой третьей больной с этим типом энзимного дефекта наблюдаются грубые нарушения синтеза кортизола и недостаточный синтез альдостерона [Серов В.Н. и др., 1995]. Клинически это выражается в синдроме потери соли. Организм не способен удерживать натрий, в результате чего наступают потеря его с мочой, дегидратация, коллапс. Смерть детей обычно наступает в первые недели жизни.

Учитывая тяжесть заболевания АГС, быструю смерть детей при синдроме потери соли, выраженную вирилизацию половых органов у новорожденных с женским генетическим полом, вплоть до регистрации их как мальчиков, и возникающие трудности в дальнейшем лечении, а также психологические проблемы, решающее значение приобретает проблема выявления гетерозиготного носительства мутантного гена и проведение на этой основе пренатальной диагностики состояния плода. У гетерозиготных супругов вероятность рождения больного ребенка составляет 25 %. Пренатальная диагностика основана на определении 17- α -гидроксипрогестерона в амниотической жидкости, так как надпочечники плода начинают функционировать на 3-м месяце внутриутробного развития. Постнатальная диагностика основана на определении 17- α -гидроксипрогестерона в крови новорожденного. Высокий уровень 17-ОНР в крови или амниотической жидкости свидетельствует о наличии у больного АГС.

Менее тяжелая форма недостаточности 21-гидроксилазы имеет более поздние клинические проявления — в период полового созревания или позднее. При данной клинической форме заболевания повышение уровня 17- α -гидроксипрогестерона в крови не столь выраже-

но, как при классической форме, а иногда вообще отсутствует. Однако его уровень резко повышается через 60 мин после внутривенного введения 0,25 мг АКТГ.

Важнейшую роль в диагностике АГС, обусловленного дефектом 21-гидроксилазы, играют определение 17- α -гидроксипрогестерона, ДГЭА-С и тестостерона в крови и экскреция 17-КС с мочой, которые могут превышать норму в 5–10 раз и более. Эффективным методом дифференциальной диагностики является проба с дексаметазоном. Перед пробой у больного забирают кровь для определения 17- α -гидроксипрогестерона, а за сутки перед пробой собирают суточную мочу для определения 17-КС. Взрослым дают внутрь по 2 мг дексаметазона через каждые 6 ч после еды в течение 48 ч. После окончания приема дексаметазона повторно берут кровь и собирают суточную мочу. При АГС проба положительная — уровень 17- α -гидроксипрогестерона 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 (17-КС) в моче

Концентрация 17-КС в моче в норме:

- дети младше 5 лет — 0–1,0 мг/сут, 15–16 лет — 1–10 мг/сут;
- женщины: 20–40 лет — 5–14 мг/сут.
- мужчины: 20–40 лет — 9–17 мг/сут.

После 40 лет происходит постоянное снижение выведения 17-КС.

17-КС мочи являются метаболитами андрогенов, секретируемых сетчатой зоной коры надпочечников и половыми железами. Лишь незначительная часть 17-КС мочи происходит из предшественников глюкокортикоидов (около 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) наблюдается при хронической недостаточности коры надпочечников; увеличение содержания 17-КС в суточной моче — при андростероме, болезни и синдроме Иценко—Кушинга и при врожденной гиперплазии коры надпочечников [Орлов Е.Н. и др., 1995].

Для диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников важно сочетание повышенной экскреции 17-КС с увеличением АКТГ-активности плазмы и низким или находящимся у нижней границы нормы уровнем кортизола в крови и 17-ОКС суточной мочи. Роль 17-КС в диагностике невелика, поскольку критерии оценки дексаметазоновых тестов выработаны только для 17-ОКС суточной мочи и кортизола плазмы 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 глюкокортикоидов, не влияя на величину секреции андрогенов.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация 17-КС в моче, представлены в табл. 9.12.

Т а б л и ц а 9.12. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация 17-КС в моче

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Синдром Иценко—Кушинга	Болезнь Аддисона
Адреногенитальный синдром	Гипофункция гипофиза
Андрогенпродуцирующие опухоли коры надпочечников	Повреждение паренхимы печени
Вирилизующие опухоли коры надпочечников	Гипопитуитаризм
Опухоли яичек	Гипотиреоз
Синдром Штейна—Левенталя	Нефроз
Аденома и рак надпочечников	Кахексия
Синдром эктопической продукции АКТГ	Прием резерпина, производных бензодиазепина, дексаметазона, эстрогенов, пероральных контрацептивов, кортикостероидов
Прием анаболических стероидов, производных фенотиазина, мепробомата, ленициллина, производных наперстянки, спиронолактона, кортикотропина, гонадотропина, метирапона, цефалоспоринов, тестостерона	

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Заболевания щитовидной железы по распространенности занимают второе место среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета. Они развиваются в результате изменений биосинтеза тиреоидных гормонов, нарушений механизмов регуляции ее функции или нарушений действия гормонов в тканях.

Биосинтез и метаболизм гормонов щитовидной железы

Одной из причин нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов является недостаток или избыток поступления в организм йода. Для образования тиреоидных гормонов необходимы неорганический йод и аминокислота — тирозин. Ежедневно 30—40 % потребляемого с пищей йода концентрируется в щитовидной железе вместе с йодом, остающимся в организме в результате периферического метаболизма тиреоидных гормонов. Остатки йода выделяются с мочой. В организме он находится в форме неорганического йода и белковосвязанной форме. При необходимости повышения концентрации йода в щитовидной железе снабжение им из внеклеточной системы происходит диффузией при участии йодтранспортной системы. Он захватывается щитовидной железой и окисляется в молекулярный йод или йодид, который соединяется со специфическим белком — тиреоглобулином (ТГ). В свободной форме остается 1—2 % йода [Старкова Н.Т., 1983]. Йод концентрируется в щитовидной железе как в коллоиде фолликулов, так и в эпителиальных клетках. Протеолитическое расщепление ТГ приводит к освобождению тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), а также выделению йодированных аминокислот — моно- и дийодтирозина. Тиреоидные гормоны Т4 и Т3 в крови обратимо связаны со специфическим белком — тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ). Когда содержание тиреоидных гормонов повышается, избыток связывается с другими белками — преальбумином и альбумином. В крови создается равновесие связанных гормонов и небольших количеств свободных гормонов. Белковосвязанные гормоны представляют своего рода депо гормонов, освобождающихся по мере необходимости. Свободные гормоны отвечают за метаболический эффект.

Изменение секреции тиреоидных гормонов и нарушения функции щитовидной железы могут происходить в результате поломки биосинтеза тиреоидных гормонов на различных его этапах: поступления йодидов из крови, окисления его в элементарный йод, включения йода в состав тирозинов с образованием моноидтирозина и дийодтирозина, конденсации молекул йодтирозина с образованием Т4 и Т3.

Недостаточное или чрезмерное поступление йода может быть причиной заболевания щитовидной железы. Здоровый человек нуждается в ежедневном поступлении примерно 150 мкг йода. Недостаток его в пищевых продуктах является основной причиной возникновения эутиреоидного зоба. При недостатке йода снижается синтез Т4 щитовидной железой, что повышает содержание в крови тиреотропного гормона (ТТГ) по системе обратной связи и приводит к развитию гиперплазии щитовидной железы и образованию зоба. Гиперплазированная щитовидная железа образует больше Т3, что клинически проявляется эутиреозом при низком уровне Т4 в крови. Помимо абсолютной недостаточности, не меньшую роль в генезе тиреоидной патологии играют факторы, приводящие к возникновению относительной йодной недостаточности. Такая патология возникает при поражении печени и желудочно-кишечного тракта, при поступлении в организм йода в форме, затрудняющей его всасывание, а также при нарушении процессов превращения йодтирозинов в йодтиронины. Врожденное отсутствие йодконцентрирующих механизмов в щитовидной железе служит одной из причин развития зоба.

Чрезмерное употребление пищи с высоким содержанием йода и введение фармакологических доз йодидов в виде препаратов для лечения хронических легочных заболеваний в составе рентгеноконтрастных препаратов могут способствовать развитию зоба, появлению симптомов гипотиреоза или гипертиреоза у больных со скрытыми формами заболеваний щитовидной железы.

Центральные и периферические механизмы регуляции функции щитовидной железы

Функция щитовидной железы находится под контролем тиролиберина (ТРГ), секретлируемого гипоталамусом. Секреция ТТГ стимулируется ТРГ, который, 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 Т4 и Т3. Основным механизмом обратной связи — изменение чувствительности тиреотрофов аденогипофиза к стимулирующему действию ТРГ в зависимости от концентрации свободных тиреоидных гормонов в крови.

Одной из причин изменения секреции тиреоидных гормонов в результате нарушения центральных регуляторных механизмов является повышение или снижение секреции ТТГ.

Метаболический эффект гормонов 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. Гормональный эффект тиреоидных гормонов связан с процессами дейодирования в тканях.

Нарушение функции щитовидной железы приводит к развитию симптомов, вызванных нарушением обмена. Так, чрезмерная секреция тиреоидных гормонов сопровождается постоянным усилением диссимиляционных процессов. Ускоряется катаболизм белков, активация окислительных процессов ведет к повышению потребления кислорода, разобщению процессов окислительного фосфорилирования, гипоксии тканей.

Представляет интерес для диагностики заболеваний щитовидной железы и феномен резистентности тканей к действию тиреоидных гормонов. Резистентность тканей трудно диагностируется. Известны семейные формы частичной резистентности к тиреоидным гормонам. Развитие патологии связано с нечувствительностью периферических тканей к тиреоидным гормонам. Для диагностики этой патологии необходимо определять содержание рецепторов к гормонам щитовидной железы (изложено ниже) и наличие антител к рецепторам щитовидной железы (см. «Аутоиммунные заболевания щитовидной железы»).

Для диагностики нарушений функции щитовидной железы применяют ряд методов, объективизирующих нарушения метаболизма. Эти методы можно разделить на следующие группы:

- тесты для определения уровня гормонов щитовидной железы — оценка статуса щитовидной железы;
- тесты для выявления метаболических эффектов, вызываемых гормонами щитовидной железы (исследование белкового, углеводного и липидного обменов);
- динамические тесты, наиболее диагностически ценные, основанные на определении гормонов щитовидной железы после их стимуляции (например, ТРГ).

Тиреотропный гормон (ТТГ) в сыворотке

Содержание ТТГ в сыворотке у новорожденных в норме — 3—20 мМЕ/л, у взрослых — 0,2—3,2 мМЕ/л.

Тиреотропный гормон — гликопротеин, выделяемый аденогипофизом. Действует главным образом на щитовидную железу, стимулируя синтез тироксина и трийодтиронина и выделение их в кровь.

При гипотиреозе уровень ТТГ повышается. Диагноз подтверждается низкими концентрациями сТ4 (свободный Т4), Т4, Т3; при субклиническом легком гипотиреозе, когда уровень сТ4 и Т4 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 важно также для терапевтического мониторинга больных гипотиреозом, ежедневно получающих заместительную терапию тироксином. Определяя уровень ТТГ, можно оптимизировать дозу принимаемого L-тироксина. При гипертиреозе синтез и секреция ТТГ подавлены.

Основные заболевания и состояния, при которых наиболее часто выявляют изменения концентрации ТТГ в крови, представлены в табл. 9.13.

Т а б л и ц а 9.13. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация ТТГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Первичная гипофункция щитовидной железы	Первичная гиперфункция щитовидной железы
Подострый тиреоидит	Гипоталамо-гипофизарная недостаточность
Тиреоидит Хашимото	Опухоль гипофиза
Опухоль гипофиза	Травма гипофиза
Эктопическая секреция при опухолях легкого, молочной железы	Послеродовой некроз гипофиза
Эндемический зоб	Прием гормонов щитовидной железы
Воспаление щитовидной железы	Синдром Иценко—Кушинга
Состояние после йодотерапии	Прием ацетилсалициловой кислоты, гепарина, кортикостероидов
Рак щитовидной железы	

Общий трийодтиронин (Т3) в сыворотке

Содержание Т3 в сыворотке в норме — 1,2–3,16 пкмоль/л.

Трийодтиронин образуется и синтезируется щитовидной железой, но основное количество Т3 образуется вне щитовидной железы при дейодировании Т4. Около 99,5 % Т3, циркулирующего в крови, связано с белками. Время полувыведения из крови составляет 24–36 ч. Активность Т3 в 3–5 раз превышает активность Т4.

Определение Т3 весьма информативно при Т3-тиреотоксикозе, так как в ряде случаев уровень Т4 существенно не изменяется, а концентрация Т3 резко увеличивается.

При миеломе, продуцирующей большое количество IgG, а также при тяжелых заболеваниях печени регистрируют ложно завышенные величины Т3.

У людей пожилого возраста, а также у больных, страдающих тяжелыми общесоматическими заболеваниями, нередко наблюдается так называемый синдром низкого Т3 — снижение уровня трийодтиронина сыворотки крови при нормальном содержании Т4. Синдром низкого Т3 у данного контингента лиц не является признаком гипотиреоза [Гончаров Н.П., 1995].

Основные заболевания и состояния, при которых наиболее часто выявляют изменения концентрации Т3 в крови, представлены в табл. 9.14.

Т а б л и ц а 9.14. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация Т3

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Тиреотоксикоз	Послеоперационные состояния и тяжелые заболевания
Т3-тиреотоксикоз	Гипофункция щитовидной железы
Недостаток йода	Острый и подострый тиреоидит
Состояние после лечения препаратами радиоактивного йода	Прием андрогенов, дексаметазона, пропранолола, салицилатов, производных кумарина
Эндемический зоб	
Синдром Пендредда	
Прием эстрогенов, пероральных контрацептивов, метадона, героина	

Общий тироксин (Т4) в сыворотке

Т4 является основным гормоном щитовидной железы. Его концентрация превышает уровень Т3 в 60 раз. Время полувыведения гормона из крови составляет 5—7 дней [Зельцер М.Е., 1988]. Содержание общего тироксина в сыворотке в норме представлено в табл. 9.15.

Т а б л и ц а 9.15. Содержание общего тироксина в сыворотке в норме

Возраст	Т4, нмоль/л
Новорожденные	100—250
0—5 дней	80—170
11—15 дней	58—154
>15 дней	58—154
Дети: 1—5 лет	94—194
5—10 лет	83—172
10—60 лет	60—155
>60 лет — мужчины	60—129
— женщины	71—135

В подавляющем большинстве случаев при клинически выраженном гипертиреозе содержание Т4 в крови повышено, а при гипотиреозе снижено. Вместе с тем в ряде случаев уровень Т4 в крови не отражает функционального состояния щитовидной железы, например состояния, при которых изменяется уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Концентрация Т4 в крови может быть повышена при увеличении ТСГ. Последнее обусловлено генетически детерминированным увеличением содержания ТСГ, а также беременностью, приемом контрацептивов, содержащих производные эстрадиола, терапией эстрогенами. В то же время уровень Т4 в крови может быть снижен за счет уменьшения связывающей способности ТСГ. К этому приводят следующие патологические состояния: хронические тяжелые заболевания печени, нефротический синдром, генетически детерминированное снижение синтеза ТСГ. Терапия андрогенами также снижает связывающую способность ТСГ. Следует помнить, что в старческом возрасте у 20 % людей с эутиреоидным состоянием снижается концентрация в крови ТСГ, что в свою очередь ведет к уменьшению уровня Т4 [Ром-Богуславская Е.С. и др., 1990].

Основные заболевания и состояния, при которых меняется концентрация Т4, представлены в табл. 9.16.

Т а б л и ц а 9.16. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация Т4

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гипертиреоз	Гипофункция щитовидной железы (микседема)
Острый тиреоидит	Повышенная потеря белка (почечный синдром)
Беременность	Синдром Иценко—Кушинга
Лечение тироксином	Прием андрогенов
Ожирение	Значительный дефицит йода
Гепатит	Физическая нагрузка
Прием эстрогенов (пероральных контрацептивов), героина, тиреоидных препаратов	Пангипопитуитаризм
	Потеря белка через ЖКТ
	Прием кортикостероидов, резерпина, сульфаниламидов, пенициллина, йодида калия

Свободный трийодтиронин (сТ3) в сыворотке

Содержание сТ3 в сыворотке в норме — 4,4—9,3 пмоль/л.

Свободный трийодтиронин составляет 0,3 % общего количества трийодтиронина в крови. Фракция сТ3 обеспечивает весь спектр метаболической активности. сТ3 является продуктом метаболического превращения Т4 вне щитовидной железы. Следует подчеркнуть,

что дейодирование Т4 с образованием Т3 идет более интенсивно в переднем гипофизе, чем в периферических тканях. В связи с этим определение уровня сТ4 в сыворотке имеет большое значение в оценке состояния регуляции секреции ТТГ по принципу обратной связи. Содержание сТ3 не зависит от концентрации ТСГ. Поскольку уровень сТ3 не зависит от концентрации ТСГ, то его определение очень информативно для оценки тиреоидного статуса при изменении содержания ТСГ.

Определение концентрации сТ3 позволяет оценить функционирование щитовидной железы. При гипертиреозе уровень сТ3 повышается, а при гипотиреозе снижается.

Основные заболевания и состояния, при которых меняется концентрация сТ3, представлены в табл. 9.17.

Т а б л и ц а 9.17. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация сТ3

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Тиреотоксикоз, недостаток йода	Послеоперационные состояния и тяжелые заболевания
Состояние после лечения препаратами радиоактивного йода	Гипофункция щитовидной железы
Эндемический зоб	Острый и подострый тиреоидит
Синдром Пендрела	Прием андрогенов, дексаметазона, пропранолола, салицилатов, производных кумарина
Прием эстрогенов, пероральных контрацептивов, метадона, героина	

Свободный тироксин (сТ4) в сыворотке

Содержание сТ4 в сыворотке в норме — 10—24 пмоль/л.

Свободный тироксин является фракцией циркулирующего в крови тироксина, не связанного с белками крови. Составляет 0,03 % общего Т4. При нормальном функционировании щитовидной железы механизмы, осуществляющие регуляцию ее функции, работают таким образом, что содержание сТ4 не зависит от концентрации ТСГ. Именно это обстоятельство позволяет использовать сТ4 в качестве наиболее адекватного и прямого маркера в оценке гормональной функции щитовидной железы.

При гипертиреозе уровень сТ4 повышается, при гипотиреозе — снижается. Повышение уровня сТ4 регистрируют у больных, получающих заместительную терапию тироксином.

Независимость уровня сТ4 от содержания ТСГ позволяет применять его в качестве надежного диагностического параметра при всех состояниях, сопровождающихся изменением концентрации ТСГ. В связи с этим анализ сТ4 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. Лекарственные препараты (салицилаты, фенитоин), которые искажают результаты определения Т4, не влияют на истинное содержание сТ4. В этом принципиальное преимущество сТ4 по сравнению с Т4. Естественно, что в ряде случаев тест сТ4 необходимо дополнять другими маркерами: Т3, сТ3, ТТГ.

Основные заболевания и состояния, при которых меняется концентрация сТ4, представлены в табл. 9.18.

Т а б л и ц а 9.18. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация сТ4

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гипертиреоз	Гипофункция щитовидной железы (микседема)
Острый тиреоидит	Повышенная потеря белка (почечный синдром)
Беременность	Синдром Иценко—Кушинга
Лечение тироксином	Прием андрогенов
Ожирение	Значительный дефицит йода
Гепатит	Физическая нагрузка
Прием эстрогенов (пероральных контрацептивов), героина, тиреоидных препаратов	Пангипопитуитаризм
	Потеря белка через ЖКТ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Лечение гепатином, имидазолом	Прием кортикостероидов, резерпина, сульфаниламидов, пенициллина, йодида калия Резекция щитовидной железы Рак щитовидной железы Передозировка тиреостатиками

Тиреоглобулин (ТГ) в сыворотке

Содержание тиреоглобулина в сыворотке в норме — 0—50 нг/мл.

Тиреоглобулин, являясь предшественником гормонов щитовидной железы Т3 и Т4, используется в качестве маркера новообразований в щитовидной железе, а у больных с удаленной щитовидной железой или подвергнувшихся лечению радиоактивным йодом, — для оценки эффективности проведенного лечения. Рецидивный рост доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы сопровождается повышением уровня тиреоглобулина у большинства больных [Аметов А.С., 1990]. Уровень ТГ повышен у больных с подострым тиреоидитом, а также у больных при рецидивах хронических неспецифических тиреоидитов [Демидчик Е.П. и др, 1990].

Основные заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ТГ, представлены в табл. 9.19.

Т а б л и ц а 9.19. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ТГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Опухоли щитовидной железы Подострый тиреоидит Аденома щитовидной железы Гипертиреоз Метастазы рака щитовидной железы Эндемический зоб Недостаток йода Болезнь Грейвса Состояние после лечения радиоактивным йодом	Гиперфункция щитовидной железы, вызванная передозировкой гормонов щитовидной железы

Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) в сыворотке

Содержание ТСГ в сыворотке в норме у взрослых — 13,6—27,2 мг/л; при беременности более 5 мес — 56—102 мг/л. Способность ТСГ связывать Т4 у взрослых — 100—250 мкг/л.

ТСГ связывает основную массу Т3 (80 %), остальные 20 % транспортируются альбумином и преальбумином — по 10 % [Гончаров Н.П., 1995] и Т4 (75 %). Альбумином связывается 10 % Т4 и преальбумином — 15 %.

Тест на ТСГ целесообразен для дифференциальной диагностики изменений уровней Т3 и Т4 при первичных заболеваниях щитовидной железы и в результате первичного изменения ТСГ.

Основные заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ТСГ, представлены в табл. 9.20.

Т а б л и ц а 9.20. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ТСГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Инфекционный гепатит Острая перемежающаяся порфирия Гипотиреоз	Тяжелые заболевания Хирургический стресс Недостаточность белкового питания

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность Прием эстрогенов, метадона, фенотиазинов, пероральных контрацептивов	Мальабсорбция различной этиологии Энтеропатии с потерей белка Нефротический синдром Активная акромегалия Гипофункция яичников Генетическая обусловленность Прием андрогенов, кортикостероидов в больших дозах, кортикотропина, фенитоина, лечение преднизолоном

Кальцитонин (КТ) в сыворотке

Содержание кальцитонина в сыворотке в норме — 5,5—28 пкмоль/л.

Кальцитонин — это пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот и продуцируемый клетками парафолликулярного эпителия (С-клетками) щитовидной железы. Период полураспада гормона в крови составляет 12 мин. В норме кальцитонин участвует в регуляции кальциевого обмена, являясь физиологическим антагонистом паратгормона. 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. Регуляция синтеза и высвобождения кальцитонина обусловлена концентрацией Ca^{2+} в крови: повышенная концентрация Ca^{2+} стимулирует синтез и секрецию гормона, а сниженная — ингибирует эти процессы. Кроме того, секрецию КТ стимулируют гастрин и глюкагон.

В клинической практике определение КТ необходимо для диагностики медуллярного рака щитовидной железы, поскольку при этом заболевании содержание КТ в крови значительно возрастает, а также для комплексной оценки нарушений кальциевого обмена совместно с паратгормоном и витамином D_3 .

Определение КТ имеет исключительное значение для диагностики медуллярного рака щитовидной железы. Обычно повышение в сыворотке крови как базального, так и стимулированного уровня КТ при провокационном тесте с внутривенным введением кальция служит основным диагностическим критерием медуллярной карциномы щитовидной железы даже при отсутствии данных радиоизотопной диагностики и коррелирует со стадией заболевания и величиной опухоли.

Стойкое повышение содержания КТ после удаления опухоли у больных с медуллярным раком щитовидной железы может указывать на нерадикальность операции или на наличие отдаленных метастазов. Быстрый подъем уровня КТ после операции свидетельствует о рецидиве заболевания. Клиническое состояние больных коррелирует с уровнем КТ в крови у 67 % пациентов медуллярным раком щитовидной железы, при прогрессировании болезни уровень КТ стремительно нарастает [Sappino A.P. et al., 1983].

Повышение уровня КТ в крови может наблюдаться при незлокачественных заболеваниях легких, остром панкреатите, гиперпаратиреозе, пернициозной анемии, болезни Педжета. Увеличение концентрации КТ возможно также при злокачественных новообразованиях молочной железы, желудка, почек, печени.

Рецепторы тиреоидных гормонов на лимфоцитах

Норма: максимальное связывание Т3 и Т4 лимфоцитами человека 50 фмоль на 1 мг ДНК.

Рецепторы тиреоидных гормонов — структурные компоненты хроматина клеточного ядра лимфоцитов, специфически связывающие тиреоидные гормоны и обеспечивающие реализацию их биологического действия. По своей химической природе рецепторы тиреоидных гормонов являются негистоновыми белками. Лимфоциты человека содержат ядерные рецепторы к Т3 и Т4, при этом они обладают одинаковой связывающей способностью в отношении обоих гормонов. Исследование тиреоидных рецепторов на лимфоцитах имеет важное клиническое значение для выявления наличия и степени резистентности тканей к тиреоидным гормонам. У больных с резистентностью тканей к гормонам щитовидной железы максимальное связывание Т3 и Т4 лимфоцитами человека снижается [Ткачева Г.А. и др., 1983].

Оценка гормонального статуса щитовидной железы

Оценка гормонального статуса щитовидной железы позволяет выявить 3 ее функциональных состояния: гиперфункция, гипофункция и эутиреоидное состояние. Определение ТТГ совместно с сТ4 является одним из ведущих «стратегических» маркеров при оценке гормонального статуса щитовидной железы. Алгоритмы оценки результатов исследования отражены на схеме 9.2. ТТГ считают наиболее чувствительным индикатором функции щитовидной железы. Увеличение содержания ТТГ в сыворотке крови служит маркером при первичном гипотиреозе. Снижение его уровня или полное отсутствие ТТГ — наиболее существенный индикатор первичного гипертиреоза. Определение сТ4 наиболее информативно у больных с подозрением на аномалии связывающих протеинов и позволяет оценивать истинное содержание тироксина в организме. Совместное определение ТТГ и сТ4 имеет важное значение для подбора адекватной терапии, выявленных нарушений функции щитовидной железы. Дозу препаратов тиреоидных гормонов, которые используют в лечении гипотиреоза, подбирают соответственно уровню ТТГ. Адекватное лечение сопровождается нормализацией его уровня. Определение сТ4 особенно важно для мониторинга терапии гипертиреоза, поскольку может потребоваться 4—6 мес для восстановления функции гипофиза. На этой стадии выздоровления уровень ТТГ может быть снижен, несмотря на то, что содержание сТ4 нормально или понижено, и лечение гипертиреоза адекватное.

В оценке функционального состояния щитовидной железы определенным интерес представляют расчетные индексы — интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) и индекс периферической конверсии (ИПК). ИТИ — это отношение самих гормонов щитовидной железы к их гипофизарному регулятору: $\text{ИТИ} = (\text{сТ3} + \text{сТ4})/\text{ТТГ}$. В норме он составляет 7,04—27,21 [Касаткина Э.П. и др., 1996]. Повышение данного индекса — наиболее ранний признак гипертиреоза, тогда как снижение ИТИ отражает даже начальные стадии гипотиреоза. ИПК — показатель тканевого превращения тироксина в его биологически более активный метаболит трийодтиронин — и рассчитывается по формуле:

$$\text{ИПК} = \text{сТ4}/\text{сТ3}.$$

В норме ИПК составляет 1,37—4,43 [Касаткина Э.П. и др., 1996]. При нормальных значениях ТТГ в крови больного увеличение ИПК обычно наблюдается при так называемом компенсаторном эутиреоидном синдроме у больных (синдроме низкого Т3), когда в результате тяжелого заболевания организма (серьезная инфекция, голодание, ожоговая болезнь, тяжелая операция, стресс и т.д.) больной с нетиреоидной патологией нуждается в сравнительно низком уровне энергетического метаболизма. Коррекция выявленного нарушения (синдром низкого Т3) должна быть направлена на лечение основного заболевания и не требует применения гормонов щитовидной железы. Снижение ИПК при нормальном уровне ТТГ в крови является одним из механизмов приспособительной компенсации тиреоидной системы к эндемическому дефициту йода в пищевом рационе («эндемическое» эутиреоидное повышение Т3).

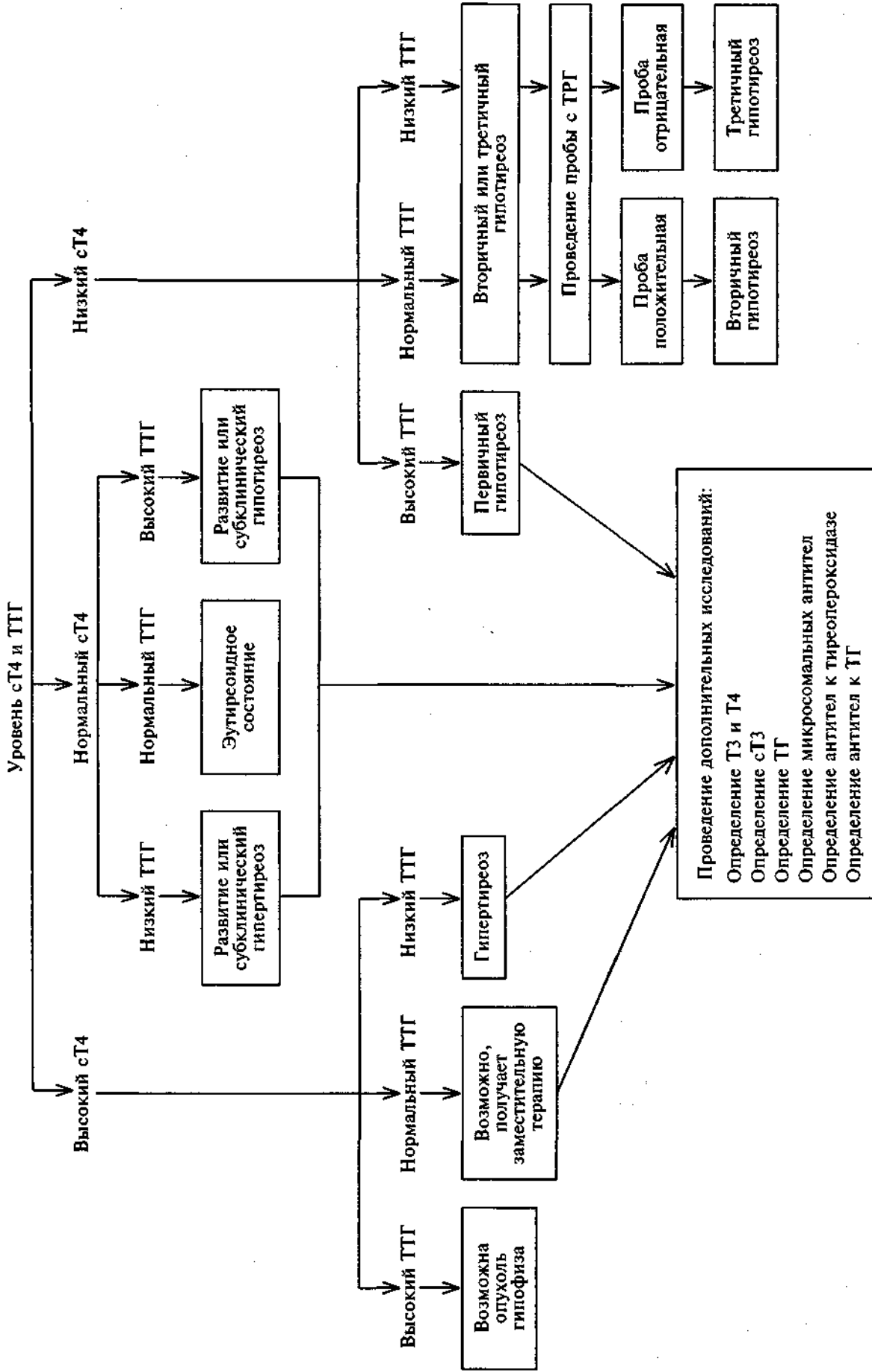
В клинике часто рассчитывают коэффициент эффективности тироксина (КЭТ) Т4/ТСГ, с помощью которого дифференцируют эу-, гипо- и гипертиреоидные состояния. Величина коэффициента от 0,86 до 1,13 свидетельствует об эутиреоидном состоянии, выше 1,13 — о гипертиреозе, ниже 0,86 — о гипотиреозе [Хохлова Е.А., 1996].

Эутиреоидный (нетоксический) зоб

У больных с узловым или диффузным увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции концентрация ТТГ в крови в нормальных пределах, иногда незначительно повышена. Уровни Т4, Т3, ТСГ, ТГ не меняются. Однако содержание Т3 и сТ3 может быть заметно снижено при нормальном или высоком уровне сТ4. Такие ситуации называются синдромом «низкого Т3». Эти больные являются эутиреоидными [Зельцер М.Е., 1988]. Исследования уровня гормонов щитовидной железы в крови у больных с эутиреоидным зобом играют важную роль в наблюдении за течением заболевания и эффективностью лечения.

При эутиреоидном зобе тест с ТРГ обычно в норме. Обнаружение повышенного уровня ТТГ и гиперергического его повышения при проведении теста у таких больных характерно для субклинического гипотиреоза и говорит о необходимости заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Схема 9.2. АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТТГ И сТ4



Гипотиреоз

Гипотиреоз обусловлен уменьшением содержания в циркулирующей крови одного или обоих гормонов щитовидной железы. Дефицит свободных Т3 или Т4 приводит к развитию клинической картины заболевания. Гипотиреоз может быть связан с первичным поражением непосредственно щитовидной железы (первичный гипотиреоз), нарушением регуляции ее 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, снижающим уровень продукции гормонов (первичный гипотиреоз).

Определение сТ4 и ТТГ в сыворотке являются наилучшей комбинацией тестов для диагностики гипотиреоза. При гипотиреозе базальный уровень ТТГ повышен вследствие первичного поражения щитовидной железы (первичный, периферический гипотиреоз) и понижен при первичной недостаточности гипофиза (вторичный, центральный гипотиреоз) или гипоталамуса (третичный, центрально-гипоталамический гипотиреоз), при которых нарушение функции щитовидной железы вторично. При первичном гипотиреозе базальный уровень сТ4 в крови часто снижен, нередко фиксируют и низкие значения Т3 и Т4. Уровень Т4 при гипотиреозе может снижаться в 2 раза и более по сравнению с нормой. Снижение уровня Т3 в крови обычно менее выражено или отсутствует.

Характерная особенность вторичного гипотиреоза — низкий уровень в крови ТТГ на фоне сниженных концентраций сТ4, Т4, Т3. При третичном гипотиреозе уровень ТТГ, сТ4, Т4, Т3 в крови снижен. Уровень ТРГ в крови при третичном гипотиреозе в отличие от вторичного снижен.

С помощью ТРГ можно провести дифференциальную диагностику между различными клиническими формами гипотиреоза. При гипотиреозах могут быть 3 ответа на ТРГ-тест:

- аномальное увеличение уровня ТТГ при периферическом гипотиреозе;
- полное отсутствие реакции при вторичном (гипофизарном) гипотиреозе;
- запоздавшая и неполная реакция при третичном (гипоталамическом) гипотиреозе.

Гипертиреоз (тиреотоксикоз)

Гипертиреоз, или тиреотоксикоз, развивается при избыточном образовании гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4). В настоящее время выделяют три формы тиреотоксикоза: диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, базедова болезнь), токсический узловой зоб и автономную аденому щитовидной железы. У больных тиреотоксикозом, не получавших антитиреоидного лечения, в крови повышено содержание Т4, сТ4, ТГ, снижена концентрация ТТГ. У этих больных ТРГ-тест отрицательный, что свидетельствует о резком угнетении тиреотропной функции и отсутствии резервов тиреотропина при этом заболевании.

Увеличение концентрации в крови Т4 в 80 % случаев указывает на диагноз явного тиреотоксикоза. В 15 % случаев явного тиреотоксикоза имеются высокие уровни Т3 (Т3-токсикоз). В связи с этим совместное определение Т4 и Т3 позволяет диагностировать явный тиреотоксикоз в 95 % случаев. Остальные 5 % выявляют с помощью концентрации ТСГ, но лучшими тестами диагностики тиреотоксикоза являются определение сТ4 и сТ3, которые при совместном определении позволяют диагностировать до 100 % случаев явного тиреотоксикоза и выявлять субклинические формы заболевания без дополнительного определения ТСГ.

Тиреотропинсекретирующие опухоли гипофиза

ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза встречается очень редко. Автономно функционирующая аденома гипофиза секретирует избыточное количество ТТГ, который стимулирует щитовидную железу. В результате в крови повышается уровень сТ4, Т4, Т3 и развиваются симптомы гипертиреоза. Основным признаком тиреотропинсекретирующей опухоли гипофиза являются резкое повышение уровня ТТГ в крови (в 50—100 раз и более по сравнению с нормой) и отсутствие реакции ТТГ на ТРГ.

Тиреонидиты

При подостром тиреонидите уровень ТТГ снижен, Т4 и Т3 — высокий или выше нормы, затем он нормализуется. Содержание ТГ в крови повышено в течение длительного времени. Часто нарушается реакция ТТГ на ТРГ.

Лимфоидный тиреонидит (тиреонидит Хашимото) характеризуется в основном эутиреонидным состоянием: уровень ТТГ нормальный, Т4 снижен, а Т3 нормальный, определяются антитела к ТГ. По мере прогрессирования недостаточности железы снижается концентрация в крови Т4, а затем и Т3, а уровень ТТГ постепенно нарастает. В дальнейшем развивается клиника гипотиреоза с характерными лабораторными проявлениями — низкими значениями сТ4 (Т4, Т3) и повышенными ТТГ в крови.

Изменения концентраций Т3 и Т4 в крови при различных заболеваниях щитовидной железы представлены в табл. 9.21.

Т а б л и ц а 9.21. Изменение концентраций Т3 и Т4 при различных заболеваниях щитовидной железы [Гончаров Н.П., 1995]

Заболевания щитовидной железы	Концентрация	
	Т4	Т3
Гипертиреоз (Т3-токсикоз)	Нормальная	Высокая
Эутиреонидное состояние с автономно функционирующей тканью щитовидной железы:		
● начало рецидива гипертиреоза	То же	То же
● множественные узелки	» »	» »
● тяжелая офтальмопатия	» »	» »
Компенсаторное увеличение содержания Т3, обусловленное:		
● субклиническим гипотиреозом	» »	» »
● эндемическим зобом	» »	» »
● синдромом Пендредда	» »	» »
Нарушения на уровне гипоталамус—гипофиз	Низкая	Низкая
Понижена емкость ТСГ		
Начальные нарушения эутиреонидного состояния	То же	Нормальная
Гипертиреоз		
Повышение емкости ТСГ. Передозировка Т4	Высокая	Высокая
Здоровые люди. Субклинический гипотиреоз	Нормальная	Нормальная

Рак щитовидной железы

В большинстве случаев рака щитовидной железы уровень ТТГ и гормонов щитовидной железы (Т4, Т3) остается в пределах нормы. Однако при метастазах рака щитовидной железы, продуцирующих тиреонидные гормоны, их уровень в крови может быть повышен, а ТТГ снижен, при этом развиваются клинические признаки гипертиреоза. В крови повышен уровень ТГ. Имеется прямая связь между концентрацией ТГ в крови и степенью метастазирования при раке щитовидной железы. Чем выше уровень ТГ в крови, тем выше вероятность наличия метастазов у больного. Реакция гипофиза на ТРГ снижена.

Характерным для фолликулярной карциномы щитовидной железы является повышение уровня ТСГ, которое выявляют более чем у 65 % больных, при папиллярной карциноме — только у 14,3 % [Аметов А.С. и др., 1990].

При медулярном раке щитовидной железы в сыворотке крови определяется повышение как базального, так и стимулированного уровня КТ при проведении провокационного теста с внутривенным введением кальция. Уровень КТ в крови повышается от 285,6 до 2900—29100 пг/мл [Аметов А.С. и др., 1990]. Между уровнем повышения КТ в крови после введения кальция и размером опухоли существует высокая корреляция.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

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 необходимо для установления причин как женского, так и мужского бесплодия, при которых в большинстве случаев на первом месте стоит нарушение гормональной регуляции.

Классификация важнейших гормонов в репродуктивной эндокринологии, исходя из места синтеза [Pollow K., 1993]

Гипоталамус: гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ), пролактин-рилизинг гормон (ПРГ), гонадотропин-рилизинг-ингибирующий гормон (ГРИГ), пролактин-рилизинг-ингибирующий гормон (ПРИГ).

Гипофиз: лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютропин), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин), пролактин.

Яичники: эстрогены, гестагены, андрогены, ингибин, активин, фоллистатин.

Плацента: эстрогены, гестагены, хорионический гонадотропин (ХГ), пролактин.

Яички: андрогены, ингибин, активин, фоллистатин.

Кора надпочечников: андрогены, эстрогены.

Рассмотрим отдельные группы гормонов по их происхождению, химической природе и физиологическим функциям.

Гонадотропин-рилизинг гормон

Гонадотропин-рилизинг гормон, называемый также гонадолиберин, представляет собой декапептид известной структуры. Гонадотропин-рилизинг гормон синтезируется в нервных клетках (нейронах) определенных областей гипоталамуса. В передней доле гипофиза ГРГ стимулирует синтез и освобождение ЛГ и ФСГ. Гонадотропин-рилизинг гормон катаболизируется и инактивируется эндопептидазами аденогипофиза. Органом-мишенью ГРГ является передняя доля гипофиза. Биосинтетическая активность различных морфофункциональных зон гипоталамуса находится под ингибирующим контролем эпифиза. Контакты между гипоталамусом и эпифизом осуществляются гуморальным путем. Эпифиз путем выработки мелатонина подавляет секрецию ЛГ, а серотонин — ФСГ, блокируя образование соответствующих рилизинг-гормонов.

Гонадотропины

Гонадотропины — ФСГ и ЛГ — являются гликопротеидами, секретлируемыми цитотрофными клетками передней доли гипофиза под действием гипоталамического рилизинг-фактора. Органами-мишенями являются гонады. Регуляция секреции ФСГ и ЛГ осуществляется по типу эффекта обратной отрицательной связи. У мужчин высокий уровень тестостерона в крови оказывает угнетающее действие на секрецию ЛГ. Регуляция секреции гонадотропинов у женщин гораздо сложнее, поэтому мы рассмотрим ее ниже (см. «Гормональная регуляция менструального цикла»).

В течение менструального цикла у женщин концентрации гормонов в крови подвержены определенным ритмическим изменениям.

Менструальный цикл имеет продолжительность 28 ± 4 дня и подразделяется на:

- 1) фолликулиновую фазу, которая включает в себя все стадии созревания фолликула;
- 2) фазу овуляции;
- 3) заключительную лютеиновую фазу, т.е. стадию цикла, продолжающуюся от овуляции до момента децидуации эндометрия и таким образом отражающую полный период жизни желтого тела. Началом менструального цикла считается первый день менструального кровотечения.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в сыворотке

ФСГ является пептидным гормоном, выделяемым передней долей гипофиза. У женщин ФСГ контролирует рост фолликулов до наступления их зрелости и готовности к овуляции. Синергическое взаимодействие ФСГ и ЛГ стимулирует синтез гранулезными клетками эстрадиола. У мужчин ФСГ контролирует рост и функцию семенных канальцев, особенно сперматогенез в клетках Сертоли. Содержание ФСГ в сыворотке в норме представлено в табл. 9.22.

Т а б л и ц а 9.22. Содержание ФСГ в сыворотке в норме

Возраст	ФСГ, Ед/л
Дети младше 11 лет	< 2
Женщины:	
фолликулиновая фаза	4—10
фаза овуляции	10—25
лютеиновая фаза	2—8
период менопаузы	18—150
Мужчины	2—10

Изменения концентрации ФСГ в течение нормального менструального цикла приведены на рис. 9.2. В начале цикла уровень ФСГ выше, чем в заключительных стадиях фолликулиновой фазы. 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.

Основные заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ФСГ в крови, представлены в табл. 9.23.

Т а б л и ц а 9.23. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ФСГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Семинома Менопауза, вызванная нарушением функции яичников Первичная гипофункция гонад Синдром Клайнфелтера Синдром Шерешевского—Тернера Кастрация Эктопические опухоли Ранняя фаза гиперфункции гипофиза Прием кломифена, леводопа	Первичная гипофункция гипофиза Прием лекарственных препаратов эстрогенов, прогестерона, фенотиазина

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) в сыворотке

ЛГ — пептидный гормон передней доли гипофиза. Мишенями ЛГ у женщин являются клетки оболочки яичника и желтое тело. ЛГ стимулирует овуляцию и активирует в клетках яичников синтез эстрогенов и прогестерона. Он активирует синтез тестостерона в клетках Лейдига семенников у мужчин. Содержание ЛГ в крови в норме приведено в табл. 9.24.

Изменения концентрации ЛГ в течение нормального менструального цикла отражены на рис. 9.3. В течение менструального цикла уровень ЛГ остается низким, за исключением его подъема в середине цикла. Примерно за 12 ч до возникновения пика ЛГ в середине цикла ему предшествует преовуляторный пик эстрадиола, в то время как сама овуляция происходит примерно 12—20 ч спустя после достижения максимальной концентрации ЛГ.

Основные заболевания и состояния, при которых может меняться концентрация ЛГ в крови, представлены в табл. 9.25.

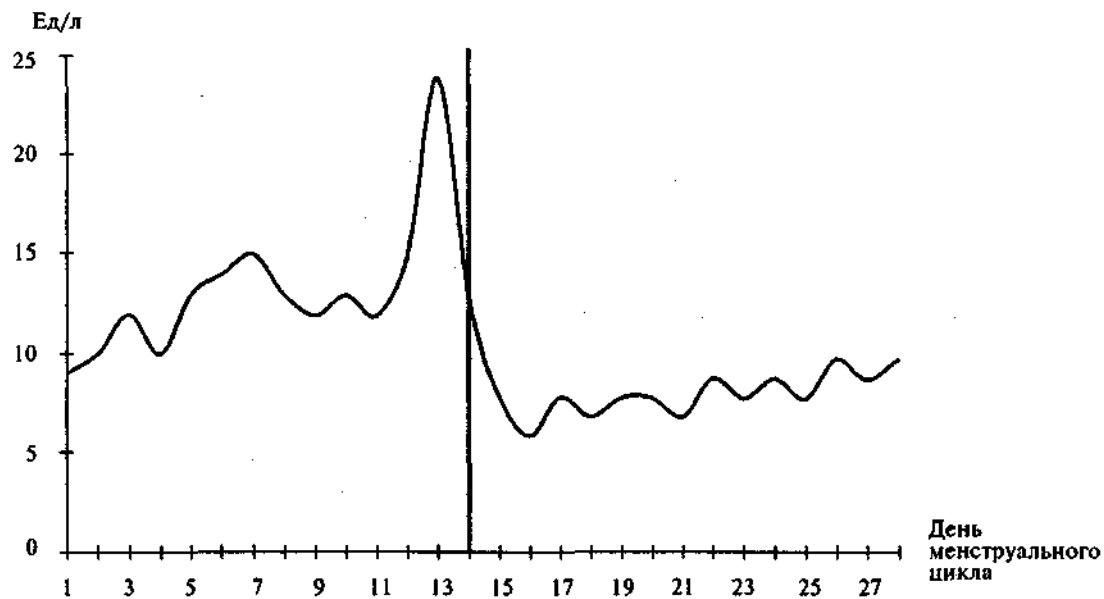


Рис. 9.2. Изменение концентрации ФСГ в течение нормального менструального цикла.

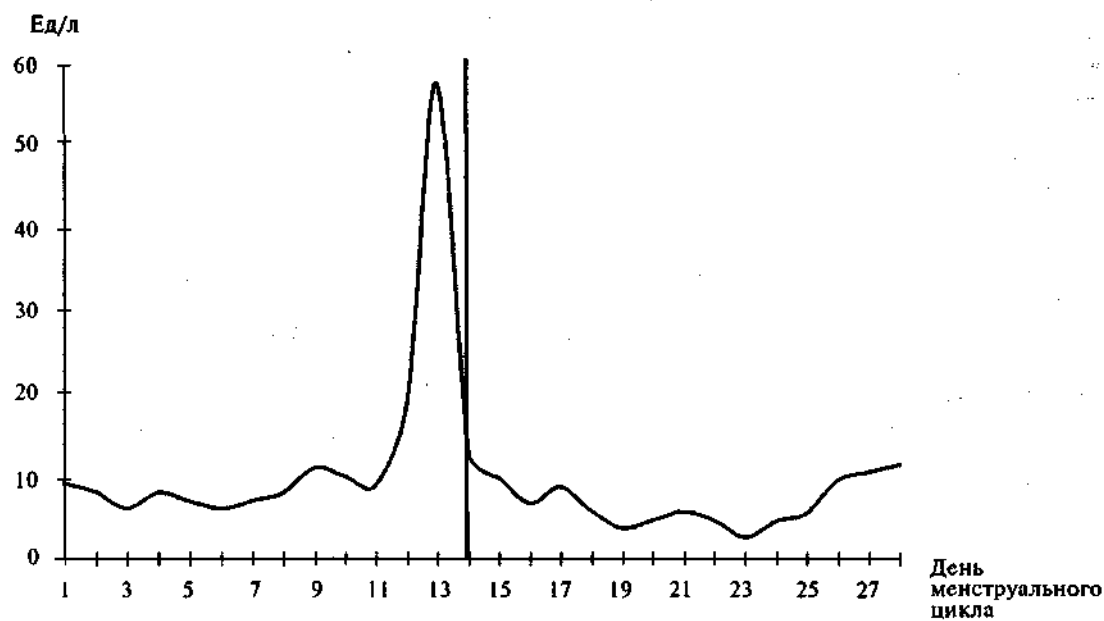


Рис. 9.3. Изменение концентрации ЛГ в течение нормального менструального цикла.

Т а б л и ц а 9.24. Содержание ЛГ в сыворотке в норме

Возраст	ЛГ, Ед/л
Дети младше 11 лет	1—14
Женщины:	
фолликулиновая фаза	1—20
фаза овуляции	26—94
лютеиновая фаза	0,61—16,3
период менопаузы	13—80
Мужчины	2—9

Т а б л и ц а 9.25. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация ЛГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Дисфункция гипофиза Первичная гипофункция гонад Аменорея Синдром Штейна—Левенталя Прием кломифена, спиронол-актона	Нарушение функций гипофиза или гипоталамуса (гипопитуитаризм) Атрофия гонад у мужчин после воспаления яичек вследствие свинки, гонореи, бруцеллеза Синдром галактореи-аменореи Синдром Каллмана Невротическая анорексия Задержка роста и полового созревания Прием дигоксина, мегестрола, фенотиазина, прогестерона, эстрогенов

Пролактин в сыворотке

Пролактин — гормон передней доли гипофиза — синтезируется в специализированных лактогенных клетках передней доли гипофиза; его синтез и освобождение находятся под стимуляционно-ингибиторным влиянием гипоталамуса. Кроме гипофиза, пролактин синтезируется децидуальной оболочкой (наличие пролактина в амниотической жидкости) и эндометрием. В отличие от гонадотропинов пролактин состоит из единственной пептидной цепи, включающей 198 аминокислотных остатков. Совместно с эстрадиолом пролактин у женщин воздействует на рост и функционирование молочных желез, вызывая лактацию. У мужчин функция его неизвестна. Содержание пролактина в крови в норме представлено в табл. 9.26.

Т а б л и ц а 9.26. Содержание пролактина в сыворотке в норме

Возраст	Пролактин, мМЕ/л
Дети до 10 лет	91—526
Женщины	61—512
Беременность: 12 нед	500—2000
12—28 нед	2000—6000
29—40 нед	4000—10 000
Мужчины	58—475

Продукция и выделение пролактина лактотропными α -клетками передней доли гипофиза находятся 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 пролактин-рилизинг-фактора и оказывают стимулирующее влияние на секрецию пролактина. Концентрация пролактина в крови увеличивается во время сна, физических упражнений, гипогликемии, лактации, беременности, стрессе (операции).

Основные заболевания и состояния, при которых может меняться концентрация пролактина в крови, представлены в табл. 9.27.

Т а б л и ц а 9.27. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация пролактина

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Пролактинпродуцирующие опухоли гипофиза Идиопатическая гиперлактинемия: у женщин — нарушение менструаций и бесплодие; у мужчин — импотенция Гипофункция щитовидной железы Почечная недостаточность	Хирургическое удаление гипофиза Рентгенотерапия Лечение бромокриптином Прием тироксина

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Повреждение грудной клетки Травма, хирургическое вмешательство Опоясывающий лишай Прием производных фенотиазина, галоперидола, имизина, α -метилдофа, больших доз эстрогенов, пероральных контрацептивов, гистаминных препаратов, аргинина, опиатов, постинсулиновая гипогликемия	Факторы, вызывающие гипергликемию

Ингибин в сыворотке

Ингибин является пептидом с молекулярной массой 32 000 и состоит из α -субъединицы и β -субъединицы (имеется два типа β A и β B), связанных дисульфидными мостиками. У женщин гормон синтезируется в фолликулах, а у мужчин — в семенных канальцах яичек (клетки Сертоли). Ингибин селективно ингибирует освобождение ФСГ из передней доли гипофиза и обладает локальным паракринным действием в гонадах.

Форма ингибина с более высоким молекулярным весом, которая содержит в своем составе предшествующие формы α -субъединицы, также имеется в фолликулярной жидкости и в сыворотке крови. Кроме того, имеются свободные α -субъединицы, не связанные с β -субъединицами, но они не обладают ингибирующей активностью по отношению к ФСГ.

Существовавшие до последнего времени диагностические наборы не позволяли отличить циркулирующий в крови димерный ингибин от свободных α -субъединиц при менструальном цикле, что значительно затрудняло клиническую интерпретацию результатов исследований. В настоящее время разработаны диагностические наборы для выявления в сыворотке крови димерных форм — ингибина А и В.

Ингибин А состоит из α - и β -А субъединиц. Во время беременности основным продуцирующим органом ингибина А является плацента. Нормальные величины содержания ингибина А приведены в табл. 9.28.

Т а б л и ц а 9.28. Содержание ингибина А в сыворотке в норме [Aitken D.A. et al., 1995]

Репродуктивный период	Концентрация, пг/мл
Фолликулиновая фаза	< 2—52
Лютеиновая фаза	12—150
Менопауза	0—5
Нормальная беременность:	
7 нед	175—707
8 нед	156—1208
9 нед	284—1246
10 нед	204—1071
11 нед	335—947
12 нед	128—832
13 нед	193—612
14 нед	172—543
15 нед	67—642
16 нед	82—424
17 нед	96—391
18 нед	50—324

У женщин более высокие концентрации ингибина А в крови отмечаются в лютеиновую фазу менструального цикла, в фолликулиновую фазу они значительно ниже.

Ингибину А отводится важная роль в развитии и быстром росте трофобласта. Период полураспада ингибина А значительно короче, чем β -ХГ, что нашло применение в диагности-

ке и мониторинге течения эктопической беременности. Среднее время, в течение которого возрастает выше нормы концентрации ингибина А при беременности, составляет $4,2 \pm 0,8$ дня против $21,6 \pm 4,4$ дня для β -ХГ [Dantona D. et al., 1998]. Однако нарушение беременности приводит и к быстрому падению концентрации ингибина А в крови, что затрудняет оценку результата анализа. Кроме того, при беременности, начиная с 10-й недели, отмечается физиологическое падение концентрации ингибина А в крови, что также затрудняет оценку результатов и использование этого показателя для диагностики и мониторинга эктопической беременности.

Роль ингибина А еще недостаточно изучена, но полученные результаты исследований показывают, что повышенный уровень ингибина А в сыворотке крови является маркером синдрома Дауна у плода и должен использоваться в клинической практике для этих целей [Wallace E.M. et al., 1995]. В 1983 г. было показано, что низкие концентрации α -фетопротеина в сыворотке женщин между 15-й и 22-й неделями беременности связаны с синдромом Дауна у плода. Позже установлено, что повышенные концентрации β -ХГ и свободного эстриола в крови беременных также могут служить ранними маркерами этого синдрома. При одновременном использовании α -фетопротеина и β -ХГ в сыворотке женщин между 15-й и 22-й неделями беременности вероятность диагностики синдрома Дауна у плода составляет 59 %, при определении α -фетопротеина, β -ХГ и свободного эстриола — 69 %, при определении α -фетопротеина, β -ХГ, свободного эстриола и ингибина А — 76 % [Wald N.J. et al., 1997].

Помимо этого, результаты исследований ингибина А могут иметь важное значение для мониторинга пациентов с опухолями (гранулезоклеточными) яичников [Cooke I. et al., 1995]. Во многих случаях концентрация ингибина А в сыворотке крови коррелирует с размерами опухоли [Boggess J.F. et al., 1997]. Эффективное хирургическое удаление опухоли сопровождается падением концентрации ингибина А в крови до 0. Ингибин А служит хорошим маркером для мониторинга эффективности проводимой химиотерапии у пациенток с гранулезоклеточными опухолями яичников. Использование ингибина А для диагностики опухолей яичников особенно эффективно у женщин в период менопаузы, когда его концентрация в норме практически равна нулю. Совместное определение СА-125 и ингибина А увеличивает вероятность обнаружения овариальных раковых образований [Robertson D.M. et al., 1999].

Ингибин-В состоит из α - и β В-субъединиц. Он синтезируется в яичниках у женщин и является главной формой циркулирующего в крови ингибина у мужчин. Нормальные величины содержания ингибина В приведены в табл. 9.29. Ингибины А и В в одинаковой степени ингибируют секрецию ФСГ. У мужчин пиковые концентрации ингибина В отмечаются в утренние часы, низкие в конце дня.

Т а б л и ц а 9.29. Содержание ингибина В в сыворотке в норме [Sroome N.P. et al., 1996]

Контингент	Концентрация ингибина В, пг/мл
Женщины: нормальный менструальный цикл (пик концентрации отмечается в день овуляции)	5—200
менопауза	< 5
Мужчины	200—300

У женщин по мере старения отмечается снижение концентрации ингибина А и В и увеличивается концентрация активина. Когда число созревающих фолликулов в яичниках становится ниже определенного порога, наблюдается тонкое снижение концентрации ингибина, что ведет к повышению уровня ФСГ [Santoro N. et al., 1999]. Поэтому монотропическое повышение концентрации ФСГ в крови у женщин по мере старения указывает на то, что женщина приближается к концу ее репродуктивного потенциала.

В настоящее время получает все больше подтверждение тот факт, что концентрация ингибина В в сыворотке крови может быть маркером экзокринной тестикулярной функции (состояния сперматогенеза). Так, в исследованиях D. Kingmiller, G. Haidi (1997) показано, что у мужчин с нормальным содержанием сперматозоидов в сперме $44,7 \pm 6,4$ млн/мл концентрация ингибина В в сыворотке крови была $223 \pm 18,0$ пг/мл; у пациентов с низким содержанием сперма-

тозоидов ($3,7 \pm 0,8$ млн/мл) концентрация ингибина В была $107 \pm 12,0$ пг/мл. По данным Т.К. Jensen (1997), у 100 % обследованных с содержанием сперматозоидов в сперме менее 20 млн/мл концентрация ингибина В в сыворотке была ниже 80,0 пг/мл, а ФСГ — выше 10 Ед/л.

Активин в сыворотке

Активин, также как и ингибин, состоит из двух субъединиц. Две β A-субъединицы могут образовать гомодимеры — активин А (β A- β A) или гетеродимеры с β B субъединицами — активин В (β A- β B). У женщин гормон синтезируется в фолликулах, а у мужчин — в семенных канальцах яичек (клетки Сертоли). При беременности активин синтезируется трофобластом. Активины регулируют функцию половых желез как у женщин, так и у мужчин. В клетках гранулезы они повышают активность ароматазы, угнетают синтез прогестерона. Активин В может участвовать в модуляции экспрессии гена, ответственного за синтез в гонадотрофах гипофиза β -субъединицы ФСГ. Оба активина — А и В — стимулируют секрецию ФСГ [Ying S.Y., 1988]. Нормальные величины концентрации общего активина в сыворотке крови у женщин составляют 0,46—0,73 нг/мл; в последний триместр беременности — 1—6 нг/мл [Woodruff T.K. et al., 1997].

Фоллистатин в сыворотке

Фоллистатин является гликозилированным полипептидом и имеет много общего со структурой эпидермального фактора роста и панкреатического ингибиторного полипептида. У женщин гормон синтезируется в фолликулах, а у мужчин — в семенных канальцах яичек (клетки Сертоли). При беременности фоллистатин синтезируется трофобластом. Фоллистатин связан с ингибином и активином и косвенно регулирует высвобождение ФСГ и ингибирует образование эстрогенов клетками гранулезы. Помимо этого, фоллистатин регулирует биологическую деятельность ингибина и активина [Anderson R.A. et al., 1998]. Нормальные величины концентрации фоллистатина в сыворотке крови у женщин составляют $6,35 \pm 4,58$ нг/мл, у мужчин — в среднем 1,43 нг/мл [Anderson R.A. et al., 1998]; в I триместр беременности — около 10 нг/мл, в последние 38—39 нед — $72,0 \pm 3,31$ нг/мл [Woodruff T.K. et al., 1997].

Плацента также синтезирует ингибин, активин и фоллистатин. Уровень этих белков в сыворотке крови беременных женщин повышен, патологически высокие уровни наблюдаются при осложненном течении беременности (преэклампсия и эклампсия — ингибин А, активин) и болезнях плаценты (опухоли — ингибин А, преждевременная смерть плода — активин).

Половые стероиды

По биологическому действию, а также последовательности и количеству углеродных атомов (18, 19, 21) в их молекулах половые стероиды делятся на три основные группы:

1. C_{18} — эстрогены с основными представителями — эстрадиолом, эстроном, эстриолом;
2. C_{19} — андрогены с основным представителем — тестостероном;
3. C_{21} — гестагены с основным представителем — прогестероном.

В женском организме местом синтеза наиболее важных половых стероидов (т.е. эстрогенов, гестагенов и андрогенов) являются яичники и кора надпочечников, а во время беременности — плацента. Принципиальные половые стероиды для мужского организма — андрогены, которые синтезируются в яичках, и в небольшом количестве — в коре надпочечников.

Все половые стероиды и гормоны коры надпочечников являются производными холестерина. Стероиды липофильны, это означает их низкую способность растворяться 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 являются биологически активными. Стероидсвязывающий глобулин (ССГ) специфично связывает эстрадиол и андрогены с низкой емкостью и высокой аффинностью, в то время как кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ) связывает прогестерон и глюкокортикоиды. Помимо своей транспортной функции, гормонсвязывающие белки защищают стероиды от метаболической инактивации по пути от секретирующей железы к органу-мишени. Рассмотрим все три основные группы половых стероидов.

Эстрогены

Наиболее активным из эстрогенов в организме человека является эстрадиол, далее — эстрон и эстриол. Эстрогены продуцируются главным образом гранулезными 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

Главным представителем эстрогенов является эстрадиол, который обладает наивысшей биологической активностью. Эстрон образуется из эстрадиола ферментативным путем и не обладает 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 дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), образующегося в коре надпочечников плода. Таким образом, эстрон является одним из показателей, характеризующих состояние плода.

В женском организме эстрадиол синтезируется в яичниках, оболочке и гранулезных клетках фолликулов. В лютеиновую фазу менструального цикла эстрадиол синтезируется исключительно клетками оболочки фолликула, в то время как гранулезные 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, относятся кора надпочечников и периферическая жировая ткань ввиду их способности ароматизировать андрогены. Определение концентрации эстрадиола необходимо для оценки функции яичников. Содержание эстрадиола в крови в норме приведено в табл. 9.30.

Т а б л и ц а 9.30. Содержание эстрадиола в сыворотке в норме

Возраст	Эстрадиол, пг/мл
Дети младше 11 лет	5—21
Женщины:	
фолликулиновая фаза	5—53
фаза овуляции	90—299
лютеиновая фаза	11—116
период менопаузы	5—46
Мужчины	19—51

Достоверных подтверждений наличия секреции эстрогенов в мужском организме не обнаружено.

Органами-мишенями эстрогенов у женщин являются матка, влагалище, вульва, фаллопиевы (маточные) трубы и молочные железы. Гормоны данной группы 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. 9.4. Уровень эстрадиола остается 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 примерно за 12 ч до пика ЛГ. После резкого падения до наименьших значений, наблюдаемых спустя 48 ч после пика ЛГ, уровень эстрадиола начинает снова подниматься (двухфазная прогрессия). Максимальная концентрация достигается на 9-й день после овуляции, и затем к концу цикла концентрация гормона вновь падает по мере атрезии желтого тела.

Основные заболевания и состояния, при которых может меняться концентрация эстрадиола в крови, представлены в табл. 9.31.

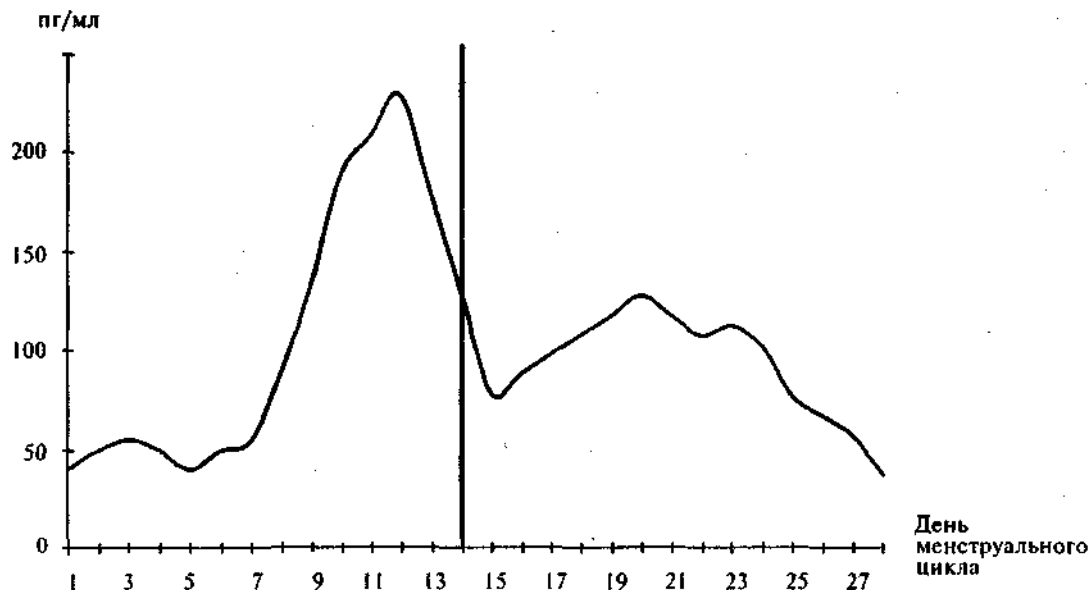


Рис. 9.4. Изменения концентрации эстрадиола в течение нормального менструального цикла.

Т а б л и ц а 9.31. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация эстрадиола

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гинекомастия Маточные кровотечения в период менопаузы Эстрогенпродуцирующие опухоли Цирроз печени Феминизация у детей Прием гонадотропинов, кломифена, эстрогенов	Синдром Тернера Первичный и вторичный гипогонадизм Лекарственные препараты: стильбен, эстрогены

Гестагены

Гестагены (прогестациональные стероиды) продуцируются в яичниках, яичках, коре надпочечников, а во время беременности — плацентой. Действие гестагенов направлено на осуществление нормальной репродуктивной функции организма. Основным представителем этой группы гормонов является прогестерон.

Прогестерон в сыворотке

Прогестерон — женский стероидный гормон — способствует пролиферации слизистой оболочки матки, облегчает имплантацию оплодотворенного яйца, синтезируется желтым телом. После оплодотворения главным его источником становится плацента. Концентрацию прогестерона в крови измеряют с целью подтверждения или исключения овуляции во время менструального цикла. Содержание прогестерона в сыворотке в норме представлено в табл. 9.32.

Для проявления прогестероном своего физиологического эффекта в женском организме требуется предварительное воздействие эстрогенов. Главным органом-мишенью прогестерона является матка. Гормон вызывает секреторную трансформацию пролиферативно утолщенной эндометрия, тем самым обеспечивая его готовность к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Более того, прогестерон несет на себе важную контрольную функцию в системе гонадотропины — гонадные стероиды и вызывает стимуляцию теплового центра. Это вызывает повышение температуры тела на 0,5 °С в лютеиновую фазу менструального цикла после овуляции.

Изменения концентрации прогестерона в течение нормального менструального цикла представлены на рис. 9.5. До момента окончания пика ЛГ концентрация прогестерона остается крайне низкой. Тем не менее одновременно с пиком ЛГ в середине цикла наблюдается

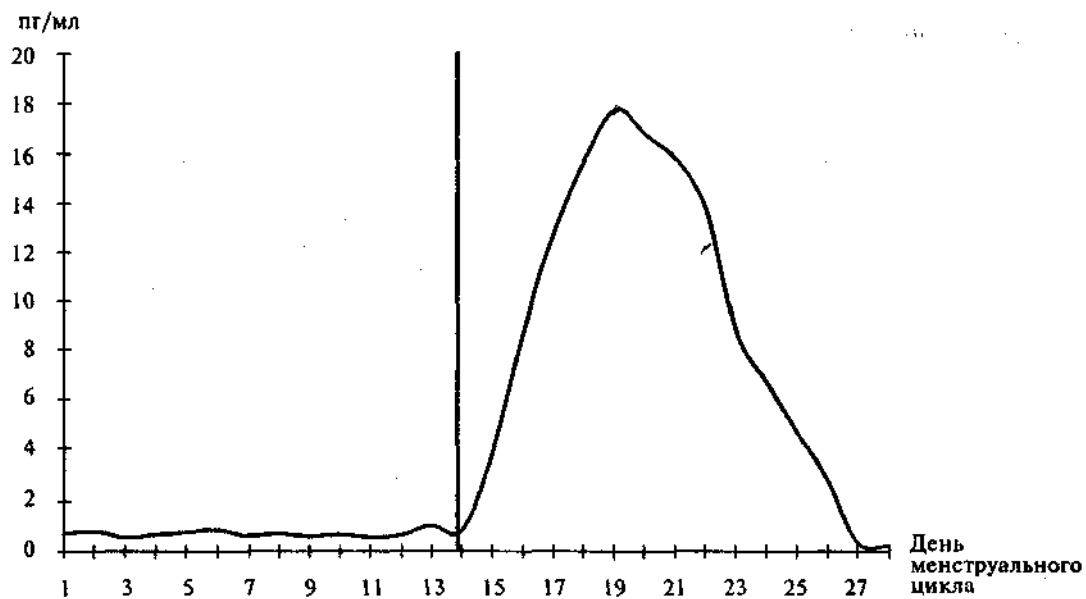


Рис. 9.5. Изменения концентрации прогестерона в течение нормального менструального цикла.

Т а б л и ц а 9.32. Содержание прогестерона в сыворотке в норме

Возраст	Прогестерон, мкг/л
Женщины:	
фолликулиновая фаза	0,3—0,7
фаза овуляции	0,7—1,6
лютеиновая фаза	4,7—18,0
период менопаузы	0,06—1,3
Беременность:	
9—16 нед	15—40
16—18 нед	20—80
28—30 нед	55—155
предродовой период	110 — 250
Мужчины	0,2—1,4

небольшой, но достоверный подъем 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 желтого тела практически отсутствует. Данное резкое падение концентрации прогестерона вызывает менструальное кровотечение.

Основные заболевания и состояния, при которых может меняться концентрация прогестерона в крови, представлены в табл. 9.33.

Т а б л и ц а 9.33. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация прогестерона

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность	Угроза выкидыша
Опухоли надпочечника и яичек	Синдром галактореи-аменореи
Лекарственные препараты — прогестерон, аналоги	Прием ампициллина, динопроста, трометацина, эстрадиола, пероральных контрацептивов
Липидоклеточная опухоль яичника	
Текалютеиновая киста	
Пузырный занос	
Хорионэпителиома яичника	

Андрогены

Главными представителями андрогенов в женском организме являются тестостерон, андростендион и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). 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 главными представителями андрогенов являются тестостерон и дегидротестостерон (ДГТ). В органах-мишенях (простате, семенных пузырьках и коже) тестостерон выполняет роль прогормона; это означает, что тестостерон, достигнув органа-мишени, при помощи 5-альфа-редуктазы превращается в ДГТ, и только после этого ДГТ оказывает свой биологический эффект. В других органах-мишенях, таких как мышцы и почки, эффект андрогенов осуществляется напрямую. В сравнении с тестостероном биологическая активность других андрогенов, таких, как андростендиол, ДГТ, андростерон, эпиандростерон — ниже в 5—20 раз. ДГЭА-С продуцируется в коре надпочечников, но по сути андрогенной активности не имеет. Гиперандрогенемия у женщин ведет к вирилизации и нарушениям фертильности. Это обуславливает важность определения андрогенов в диагностике женского бесплодия. Клиническое значение исследования ДГЭА-С было рассмотрено в разделе «Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы».

Тестостерон в сыворотке

Содержание тестостерона в сыворотке в норме: дети до половой зрелости — 0,06—0,2 мкг/л; женщины — 0,1—1,1 мкг/л; мужчины 20—39 лет — 2,6—11 мкг/л, 40—55 лет — 2,0—6,0 мкг/л, старше 55 лет — 1,7—5,2 мкг/л.

Тестостерон — андрогенный гормон, ответственный за вторичные половые признаки у мужчин. Важнейшим источником тестостерона являются клетки Лейдига семенников. Тестостерон поддерживает сперматогенез, стимулирует рост и функционирование добавочных половых желез, а также развитие полового члена и мошонки. Гормон обладает анаболическим эффектом, главным образом в отношении костей и мышц. За счет непосредственного воздействия на костный мозг, а также путем активации синтеза эритропоэтина в почках тестостерон стимулирует эритропоэз. Гормон также необходим для поддержания либидо и потенции. Синтез тестостерона контролируется лютеинизирующим гормоном передней доли гипофиза. У мужчин это главный андроген, обуславливающий достижение половой зрелости. Концентрация гормона в крови увеличивается после физической нагрузки.

Основные заболевания и состояния у мужчин и женщин, при которых может меняться концентрация тестостерона в крови, представлены в табл. 9.34.

Т а б л и ц а 9.34. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация тестостерона

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Мужчины с кариотипом ХУУ	Уремия
Синдром Штейна—Левентала	Миотоническая дистрофия
Синдром феминизирующих яичек	Печеночная недостаточность
Преждевременное половое созревание мальчиков	Синдром Клайнфелтера
Вирилизирующая лютеома	Крипторхизм
Опухоли коры надпочечников	Первичный и вторичный гипогонадизм
Экстрагонадные опухоли у мужчин, арренобластома	Синдром Калмана
Лекарственные препараты (барбитураты, кломифен, эстрогены, гонадотропин, пероральные контрацептивы)	Прием андрогенов, дексаметазона, диэтилстильбэстрола, дигоксина, этанола, галотана
Идиопатический гирусутизм	

Стероидсвязывающий глобулин (ССГ) в сыворотке

Содержание ССГ в сыворотке в норме у мужчин 14,9—103 нмоль/л (1,0—12,0 мг/л), у женщин — 18,6—117 нмоль/л (3,0—15,0 мг/л), при беременности — 30—120 мг/л.

ССГ — белок, связывающий и транспортирующий тестостерон и эстрадиол. Связанные с белком гормоны биологически неактивны. Помимо своей транспортной функции, ССГ за-

щищает тестостерон и эстрадиол от метаболической инактивации по пути от секретирующей их железы к органу-мишени, являясь своего рода депо гормонов в организме. ССГ — кислый гликопротеид с мол. массой 45 000. Снижение синтеза ССГ приводит к нарушению доставки гормонов к органам-мишеням и выполнению их физиологических функций.

Влияние фармакологических препаратов на концентрацию ССГ в сыворотке отражено в табл. 9.35.

Т а б л и ц а 9.35. Влияние фармакологических препаратов на концентрацию ССГ в сыворотке

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Прием эстрогенов, пероральных контрацептивов	Прием андрогенов, тироксина, трийодтиронина, СТГ

Гормоны плаценты

β-Хорионический гонадотропин (β-ХГ) в сыворотке и моче

Концентрация β-ХГ в сыворотке в норме у взрослых до 5 МЕд/л; в моче при беременности 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 желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение в сыворотке или моче служит методом ранней диагностики беременности и патологии развития беременности. В онкологии используют для контроля лечения трофобластических и герминогенных опухолей (см. «Онкомаркеры»).

Основные заболевания и состояния, при которых может меняться концентрация β-ХГ в крови, представлены в табл. 9.36.

Т а б л и ц а 9.36. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация β-ХГ

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Беременность Мониторинг герминогенных опухолей (хорионэпителиома) Пузырный занос Пороки развития нервного канала плода, синдром Дауна у зародыша Диагностика чистоты аборта Трофобластическая опухоль Тераатома 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 (Е3) в сыворотке

Эстриол является основным эстрогенным гормоном, синтезируемым плацентой в период беременности. Несвязанный эстриол проходит через плаценту и попадает в материнское кровяное русло, где он быстро превращается в глюкуроидные и сульфатные производные, что облегчает процесс его экскреции. Время полужизни эстриола в материнском кровяном русле составляет всего 20–30 мин. В связи с этим его определение является удобным и быстрым способом оценки текущего состояния плода. Уровень эстриола в крови постоянно растет на протяжении беременности, особенно быстро в ее последнюю треть (28–40 нед). Содержание свободного эстриола в сыворотке при различных сроках беременности в норме представлено в табл. 9.37.

Внезапное снижение продукции Е3 приводит к быстрому падению концентрации несвязанного Е3 в материнской сыворотке. Определение несвязанного Е3 имеет ряд преимуществ

Т а б л и ц а 9.37. Содержание свободного эстриола в сыворотке беременных в норме

Неделя беременности	ЕЗ, нг/мл
28—30	3,2—12,0
30—32	3,6—14,0
32—34	4,6—17,0
34—36	5,1—22,0
36—38	7,2—29,0
38—40	7,8—37,0

перед определением общего ЕЗ в сыворотке или моче. Уровень несвязанного эстриола не зависит от наличия заболеваний почек или печени матери и от применения различных антибиотиков. Уровень несвязанного ЕЗ более точно отражает вероятный исход беременности у больных сахарным диабетом.

Концентрацию ЕЗ в жидкостях организма обычно измеряют с целью определения состояния плода, в частности у беременных с высокой степенью риска преждевременных родов или гибели плода. Концентрация ЕЗ в сыворотке постепенно возрастает в первые 20 нед беременности. В течение последней трети беременности нарастание идет быстрее. В связи с тем что диапазоны нормальных и ненормальных концентраций сывороточного несвязанного ЕЗ очень широки и в значительной степени перекрываются, недостаточно 1 раз измерить ЕЗ. Необходимо постоянно следить за пациенткой, чтобы установить индивидуальную тенденцию. Постоянно низкий уровень или внезапное и продолжительное падение уровня сывороточного ЕЗ в течение последней трети беременности указывает на патологию плода и, возможно, на его гибель.

Основные состояния, при которых меняется концентрация свободного эстриола в крови, приведены в табл. 9.38.

Т а б л и ц а 9.38. Заболевания и состояния, при которых меняется концентрация свободного эстриола

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Резкий подъем при вероятности преждевременных родов	При патологии беременности (выраженные пороки развития ЦНС у плода, врожденные пороки сердца, синдром Дауна, задержка роста плода, резус-конфликт, анемия плода, пиелонефрит, недостаточность питания, гемоглобинопатии, гипоплазия надпочечников плода, внутриутробная смерть плода). Прием пенициллина

Гормональная регуляция менструального цикла

Менструальный цикл — это повторяющееся выражение деятельности системы гипоталамус — гипофиз — яичники, которое вызывает структурные и функциональные изменения репродуктивного тракта: матки, маточных труб, эндометрия, влагалища. Каждый цикл заканчивается менструальным кровотечением, первый день которого считается началом цикла.

Во время первой фазы менструального цикла (фолликулиновая фаза) ФСГ, секретируемый передней долей гипофиза, стимулирует продукцию эстрадиола гранулезными 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.

Пик эстрадиола, 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.

Во время второй, лютеиновой, фазы прогестерон совместно с эстрадиолом заставляет эндометрий еще больше утолщаться. Происходит усиленная васкуляризация клеток эндометрия и их дифференцировка, клетки становятся секреторными.

Приблизительно через неделю с момента образования желтого тела оно начинает обратное развитие и секретировать меньше эстрадиола и прогестерона. К 28-му дню менструального

цикла уровень яичниковых стероидов становится неадекватным для поддержания жизни утолщенного эндометрия, он «сползает» в полость матки и выводится наружу. Этот выход крови из влагалища называется менструацией. Кровотечение длится 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, стимулирует секрецию ФСГ и ЛГ гипофизом, и менструальный цикл начинается вновь.

Гормональная регуляция сперматогенеза

Андрогены необходимы для сперматогенеза и созревания спермы. Они также контролируют рост и функции семенных везикул и простаты.

Гонадотропин-рилизинг гормон секретируется эпизодически в течение 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 проходит в сертолиевы клетки яичек, где способствует сперматогенезу в сперматогониях. Сертолиевы клетки продуцируют также ингибин — белок, который подавляет секрецию ФСГ гипофизом. Тестостерон непосредственно обладает подобным эффектом в отношении ЛГ.

У половозрелых лиц мужского пола 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.

Диагностика нарушений менструального цикла

Наиболее заметным для женщины симптомом нарушения менструального цикла является аменорея — полная утрата менструаций. Патологическая аменорея занимает одно из первых мест в структуре многообразных нарушений менструального цикла. Частота ее высокая, составляя 3,3 % всех женщин репродуктивного возраста. Аменорея — наиболее тяжелая форма патологии менструального цикла.

Аменорею принято делить на первичную и вторичную. К первичной аменорее относят те случаи, когда у женщин репродуктивного возраста никогда не было самостоятельных менструаций. Отсутствие менструаций у девушек после 15 лет следует расценивать как первичную аменорею. В большинстве случаев причиной первичной аменореи являются врожденные дефекты анатомического или гонадального характера.

Под термином «вторичная аменорея» понимают отсутствие у женщины менструации в течение 6 мес и более, в то время как до развития данного состояния они были более или менее регулярными. Прежде всего в таких случаях должны быть исключены физиологические причины аменореи — беременность, постменопауза. Патологическая вторичная аменорея в большинстве случаев имеет функциональную природу.

Первичная аменорея

До настоящего времени отсутствует единая, общепринятая классификация аменорей. Эксперты ВОЗ классифицируют аменорею по уровню гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) в крови. В соответствии с этой классификацией больных с аменореей разделяют на 4 группы.

Классификация первичной аменорей

I. Гипергонадотропный гипогонадизм.

Данная форма аменорей характеризуется повышенным уровнем гонадотропных гормонов в крови. Наиболее частые причины гипергонадотропного гипогонадизма.

1. Агенезия яичников.
2. Недостаточность яичников как следствие лучевой терапии, химиотерапии, хирургических операций.
3. Хромосомные aberrации (синдром Шерешевского—Тернера).

II. Гипогонадотропный гипогонадизм.

Гипогонадотропный гипогонадизм сопровождается сниженной концентрацией гонадотропных гормонов в крови. Наиболее частые причины гипогонадотропного гипогонадизма.

1. Нервная анорексия.
2. Первичный гипотиреоз.
3. Интенсивные занятия спортом.
4. Патология ЦНС.
5. Изолированная недостаточность ГРГ.
6. Частичная или полная гипофизарная недостаточность.
7. Гиперпролактинемия.
8. Травма (внутричерепное хирургическое вмешательство).

III. Эугонадальный гипогонадизм.

Данная форма гипогонадизма характеризуется нормальным уровнем гонадотропных гормонов в крови. Среди причин, приводящих к эугонадальному гипогонадизму, выделяют следующие.

1. Анатомические дефекты.
2. Синдром поликистозных яичников.
3. Синдром тестикулярной феминизации.

IV. Гиперандрогенемия.

Данная форма первичной аменореи характеризуется повышенным уровнем андрогенов в крови. Наиболее частыми причинами гиперандрогенемии являются следующие.

1. Опухоль (яичников, коры надпочечников).
2. Аденогенитальный синдром (АГС).

Рассмотрим гормональные нарушения, которые возникают при перечисленных причинах первичной аменореи.

Гипергонадотропный гипогонадизм

Агенезия яичников, или первичная яичниковая недостаточность. Причиной такого состояния является либо дисгенезия гонад, т.е. остановка развития гонад до начала или одновременно с началом дифференцировки половых желез, либо дисгенезия яичников (нарушение развития гонад в период после дифференцировки женских органных структур). Первичная яичниковая недостаточность часто сочетается с хромосомными aberrациями, такими, как синдром Ульрика—Тернера, который характеризуется отсутствием второй X-хромосомы и встречается с частотой 1:3000 новорожденных, у женщин с кариотипом XXX.

Гормональный статус: секреция гонадотропинов повышена, поэтому в крови определяется высокий уровень ФСГ, ЛГ; уровень эстрадиола резко снижен или вообще не определяется. Проба с ХГ отрицательная. Важная роль в диагностике заболевания принадлежит установлению кариотипа.

Недостаточность яичников как следствие лучевой терапии, химиотерапии, хирургических операций (ятрогенная яичниковая недостаточность). Причиной этого нарушения яичниковой функции является проведение химио- или лучевой терапии детям со злокачественными новообразованиями. Клиническая картина включает отсутствие полового развития и половой инфантилизм.

Гормональный статус: высокая концентрация ФСГ и низкий или неопределяемый уровень эстрадиола (как и в случае первичной яичниковой недостаточности).

Синдром Шерешевского—Тернера — врожденное заболевание, обусловленное отсутствием одной X-хромосомы. Кариотип таких больных 45,X или 45,X/46,XX. Больные характеризуются низкорослостью, вторичные половые признаки не развиваются, в некоторых случаях отмечаются рост молочных желез и даже появление менструаций. Яичники неразвиты, содержат только соединительную ткань; изредка обнаруживают отдельные половые клетки, что объясняет частичное половое созревание. Примерно у 1/3 больных скрытый сахарный диабет.

Гормональный статус: уровень гонадотропинов в крови, особенно ФСГ, обычно выше, чем у сверстников, даже в раннем возрасте. Вместе с тем при оценке единичных результатов исследований ФСГ и ЛГ следует учитывать вариабельность концентраций гонадотропинов день ото дня в период пубертата, что может привести к неправильной трактовке данных анализов. Чтобы избежать ошибки, рекомендуется исследовать уровень гонадотропинов неоднократно. Концентрация эстрадиола в крови резко снижена.

При подозрении на синдром Шерешевского—Тернера обязательно следует провести анализ хромосом.

Гипогонадотропный гипогонадизм

При гипогонадотропном гипогонадизме гипофункция яичников обусловлена недостаточной секрецией ГРГ и/или гонадотропинов. Причина данного состояния находится на гипоталамическом или гипофизарном уровне. Ведущими причинами развития первичной аменореи у пациентов данной группы являются задержка полового развития, пубертатная нервная анорексия, опухоли ЦНС.

Задержка полового развития. О задержке полового развития следует говорить при отсутствии признаков полового созревания (формирование молочных желез, рост волос на лобке и в подмышечных впадинах) до 14-летнего возраста. Причиной данного состояния могут быть расстройства конституционального развития (позднее развитие), хронические нарушения питания, изолированная недостаточность ГРГ наследственного характера в сочетании с аносмией (синдром Каллмана), а также редко встречающиеся заболевания ЦНС.

Гормональный статус: показано определение эстрадиола, ФСГ, ЛГ (базальный уровень и после стимуляции ГРГ), пролактина (с целью исключения пролактиномы), СТГ, гормонов щитовидной железы (сТ4, ТТГ, проба с ТРГ). Обычно уровень ФСГ и ЛГ снижен.

Пубертатная нервная анорексия. Как правило, заболевание развивается у девушек 13—18 лет, однако известны случаи заболевания и в более поздние сроки. Нарушения менструального цикла имеют функциональный характер. Причины заболевания связаны с нейропсихическими расстройствами центрального происхождения. Для поддержания нормальной функции репродуктивной системы необходимо сохранение так называемой критической массы тела с определенным содержанием жировой ткани (не менее 20 % от массы тела). Дефицит жировой ткани приводит к превращению эстрогенов в катехолэстрогены, оказывающие тормозящий эффект на функцию гипоталамуса.

Гормональный статус: низкие уровни эстрадиола, ФСГ и ЛГ. Уровень ЛГ не чувствителен к стимуляции ГРГ, ФСГ умеренно чувствителен к стимуляции ГРГ.

Опухоли. Наибольшее число случаев гипогонадотропного гипогонадизма опухолевого генеза представлено краниофарингиомой. Пролактинома и другие опухоли ЦНС играют второстепенную роль. Гормональные исследования могут быть разнонаправленными. Для подтверждения диагноза необходимо проведение рентгенологических исследований головного мозга.

Эугонадальный гипогонадизм

Анатомические дефекты. Наиболее известным дефектом анатомического строения является аплазия матки и влагалища.

Гормональный статус: концентрация ФСГ, ЛГ, эстрадиола в норме для данной возрастной группы, проба с ГРГ также в пределах нормы.

Синдром поликистозных яичников характеризуется аменореей, гирсутизмом, ожирением с двусторонним поликистозом яичников. Типичным для синдрома является повышение концентрации ЛГ, сравнительно нормальный уровень ФСГ, воздействие ГРГ перераспределяется в пользу ЛГ (ЛГ/ФСГ >1), уровень андрогенов незначительно или выражено превышает допустимо нормальные значения (тестостерон, 17- α -гидроксипрогестерон повышены). Проба Абрахама с дексаметазоном позволяет дифференцировать надпочечниковый генез гиперандрогенемии от яичникового (более подробно о синдроме поликистозных яичников см. «Вторичная аменорея»).

Синдром тестикулярной феминизации — это один из самых частых и самых ярких проявлений мужского псевдогермафродизма. При кариотипе 46,XY больные рождаются с женским

фенотипом и соответственно воспитываются. Наружные половые органы женские, влагалище оканчивается слепо, матка отсутствует. Гонады представлены семенниками, состоящими в основном из семенных канальцев. Обычно они расположены в полости живота. Феминизация наружных половых органов у лиц с мужским кариотипом обусловлена недостаточностью синтеза андрогенов на ранних стадиях эмбрионального развития вследствие наследственной ферментной недостаточности и недостаточности рецепторов к андрогенам в органах-мишенях. В период пубертата нормально развиваются молочные железы, телосложение женское, но менструации не происходят. Труднодиагностируемая форма.

Гормональный статус: уровень тестостерона в пубертате превышает возрастную норму мальчиков, а уровень эстрогенов в некоторых случаях приближается к возрастной норме девочек. Кроме тестостерона происхождения, эстрогены могут образовываться и в результате периферической трансформации повышенного количества андрогенов. Обратная связь в системе гипофиз — гонады сохранена, хотя она сбалансирована на более высоком уровне, что отражается в повышенных уровнях ЛГ и тестостерона.

Гиперандрогения

Гиперандрогения может быть связана с яичниковыми или надпочечниковыми факторами. Основными причинами заболевания являются синдром поликистозных яичников, развившийся на перипубертатной стадии, и поздно начавшаяся гиперплазия надпочечников. Менее значимые причины: текаматоз и андрогенпродуцирующая опухоль яичников, выраженный аденогенитальный синдром, опухоли коры надпочечников и синдром Иценко—Кушинга [Хейфец С.Н., Иванова Е.Г., 1995]. Более подробно о причинах гиперандрогении см. «Вторичная аменорея».

Гормональный статус: уровень андрогенов незначительно или выражено превышает норму: тестостерон, ДГЭА-С, андростерон, 17- α -гидроксипрогестерон повышены. При синдроме поликистозных яичников исследование гормонального статуса изложено в разделе «Эугонадальный гипогонадизм».

Вторичная аменорея

Существует множество классификаций вторичной аменореи, но до настоящего времени отсутствует единая, общепринятая классификация. С точки зрения клинической практики рассмотрим классификацию вторичной аменореи по частоте причин, вызывающих ее (табл. 9.39). Основной причиной вторичной аменореи являются нарушения на гипоталамическом уровне, далее гиперпролактинемия и негонадальные эндокринные и метаболические расстройства, а также гиперандрогения. Широкий диапазон опухолей как причина аменореи занимает одно из последних мест.

Рассмотрим гормональные нарушения при различных этиологических факторах, вызывающих вторичную аменорею.

Т а б л и ц а 9.39. Классификация вторичной аменореи по частоте причин, ее вызывающих [Серов В.Н. и др., 1995]

Причины	Частота, %
Гипоталамо-гипофизарные	54,3
Яичниковые	33,6
Патология надпочечников	4,9
Патология щитовидной железы	4,3
Маточные	2,9

Гипоталамические расстройства

Причиной вторичной аменореи при расстройствах гипоталамической функции является изменение частоты и амплитуды импульсов высвобождения ГРГ, что влечет за собой недостаточность или полное отсутствие пиков ЛГ. Гипоталамический уровень поражения при

вторичной аменорее может быть обусловлен нейротрансмиттерными нарушениями (например, хронический сепсис, воздействие лекарственных средств), врожденной гипоплазией или дефектом нуклеарной зоны nucleus arcuatus (например, синдром Каллмана), психосоматическими причинами. Снижение продукции ГРГ может быть результатом перенесенных нейроинфекций, травм головы, кровоизлияний. К гипоталамической недостаточности ГРГ ведут также резкое ожирение при гипоталамическом синдроме или резкое снижение массы тела при нервной анорексии.

Гипоталамическая аменорея характеризуется нормальной концентрацией пролактина, ФСГ и андрогенов. Это означает, что для постановки диагноза требуется проведение пробы с ГРГ. Тест применяют для получения информации относительно способности гонадотропных клеток передней доли гипофиза реагировать на стимуляцию ГРГ, что позволяет установить причину расстройств менструального цикла (гипоталамус или гипофиз).

При заболеваниях гипоталамуса тип реакции на проведение теста с ГРГ нормальный или соответствует пубертатному типу. Препубертатный тип секреции ЛГ при проведении пробы сопровождается повышением ЛГ до значений, не превышающих 50 Ед/л. У большинства больных с поражением гипофиза ответ на проведение теста отсутствует или сглажен.

Гиперпролактинемическая аменорея (гипофизарные расстройства)

Ведущее место среди гипофизарных причин вторичной аменореи занимает гиперпролактинемическая аменорея.

Под гиперпролактинемией понимается состояние, при котором уровень пролактина в сыворотке крови превышает 512 мМЕ/л. Однако нарушения менструального цикла не исключены при концентрации пролактина 450—512 мМЕ/л, особенно, когда имеется чрезмерная секреция пролактина в ночное время. Кроме нарушений менструального цикла, которые могут иметь любую степень выраженности, включая аменорею, гиперпролактинемия в 30—60 % случаев сопровождается лактореей. Аменорея отмечается у 30—70 % больных с гиперпролактинемией.

Существуют следующие причины развития гиперпролактинемии:

- нейротрансмиттерные расстройства на уровне гипоталамуса (подавление секреции дофамина, блокада дофаминовых рецепторов лактотропных клеток вследствие приема лекарственных препаратов);
- гиперплазия лактотропных клеток передней доли гипофиза, пролактинома;
- механическое сдавление гипофизарной ножки (сдавление, травма, опухоль, внутренняя гидроцефалия), прерывающее блокирующую активность дофамина;
- функциональное доминирование серотонинергических нейронов.

Хроническая гиперпролактинемия нарушает циклическое выделение ГРГ, а следовательно, и гонадотропинов, уменьшает частоту и амплитуду секреторных пиков ЛГ, ингибирует действие гонадотропинов на половые железы, что способствует формированию синдрома гипогонадизма. В результате возникают гипоталамо-гипофизарная дисфункция, хроническая ановуляторная гипофункция яичников, аменорея и бесплодие.

Основным в диагностике синдрома гиперпролактинемии является исследование уровня пролактина в крови. Для синдрома гиперпролактинемии характерно повышение уровня пролактина в крови. Даже небольшое его возрастание в крови (450—750 мМЕ/л) может быть причиной недостаточности желтого тела, ановуляторных циклов и бесплодия, особенно при чрезмерной секреции пролактина в ночное время. Повышение уровня пролактина до 3000 мМЕ/л вызывается преимущественно «функциональными» причинами и чаще характерно для гиперпролактинемии при синдроме «пустого» турецкого седла, гормонально неактивной опухоли гипофиза, идиопатической гиперпролактинемии и симптоматических форм (обычно от 800 до 3000 мМЕ/л). Уровень выше 3000 мМЕ/л характерен для гиперпролактинемии опухолевого генеза (пролактиномы).

Существует прямая коррелятивная зависимость между тяжестью нарушения менструального цикла и величиной гиперпролактинемии. У пациенток с синдромом гиперпролактинемии и сохраненным ритмом менструаций уровень пролактина в крови составлял 730—965 мМЕ/л, при олигоменорее — 2080—2965 мМЕ/л и аменорее — 4960—10480 мМЕ/л [Вихляева Е.М., 1997]. Напротив, между уровнем пролактина и содержанием гонадотропинов и эстрадиола в крови имеется отрицательная коррелятивная зависимость.

В диагностике гиперпролактинемии при повышении уровня пролактина в крови более 3000 мМЕ/л информативно даже однократное его определение, при меньшем повышении (до 1000 мМЕ/л) рекомендуется 3—5-кратное исследование.

Однократное выявление повышения пролактина должно быть подтверждено пробой с метоклопрамидом, которая вызывает усиленную секрецию пролактина путем блокады дофаминовых рецепторов на лактотропных клетках. Более того, проба дает информацию о физиологическом, индуцированном сном, пике пролактина. Чем выше пик пролактина в условиях пробы, тем выше поднимается уровень пролактина в ночное время.

Отличительные особенности функциональной гиперпролактинемии и пролактинемии опухолевого генеза приведены в табл. 9.40.

Т а б л и ц а 9.40. Изменение содержания пролактина и функциональных проб при различных видах гиперпролактинемии [Серов В.Н. и др., 1995]

Показатель	Функциональная	Опухолевого генеза
Пролактин, мМЕ/л	< 3000	> 3000
Проба с кломифеном	Положительная	Отрицательная
Проба с парлоделом	То же	То же
Проба с метоклопрамидом	» »	» »

Эндокринно-метаболические нарушения

К группе неонадальных эндокринных и метаболических расстройств относятся гипотиреоз, сахарный диабет, выраженный избыток или недостаток массы тела.

Гипотиреоз. При тиреоидной недостаточности механизм обратной отрицательной связи вызывает увеличение секреции ТТГ, что ведет за собой развитие латентной легкой или среднетяжелой гиперпролактинемии. Взаимосвязь центральных механизмов регуляции репродуктивной системы и щитовидной железы обусловлена действием ТРГ, который является одновременно стимулятором секреции ТТГ и пролактина. Тиреоидные гормоны обладают способностью подавлять секрецию пролактина стимулирующей секреции дофамина гипоталамусом. Диагностика основывается на выявлении патологических параметров щитовидной железы: ТТГ, сТ4, помимо этого, необходимо проведение пробы с ТРГ (см. «Функциональное состояние щитовидной железы»).

Сахарный диабет. Инсулярная недостаточность или плохоскомпенсированный сахарный диабет ведут к ослаблению яичниковой функции в сочетании со снижением секреции гонадотропинов. Следствием развивающихся гормональных нарушений является аменорея. При исследовании гормонального статуса у таких больных выявляют снижение в крови уровней ФСГ и ЛГ или они находятся на нижней границе нормы. Уровень эстрадиола и тестостерона снижен.

Избыток массы тела. У женщин, страдающих избыточной массой тела, повышается активность коры надпочечников и как следствие увеличивается продукция андрогенов. Часть андрогенов ароматизируется в периферической жировой ткани в эстрогены, преимущественно в эстрон, в результате соотношение эстрон/эстрадиол смещается в сторону эстрогена. Повышение уровня эстрогенов провоцирует замедление секреции ФСГ, одновременно стимулируя высвобождение ЛГ. ЛГ дополнительно стимулирует продукцию андрогенов и их попадание в клетки внутренней оболочки стенки фолликула. Повышение уровня андрогенов в совокупности с дисбалансом по отношению к эстрадиолу ведет к атрезии фолликулов. Следствием этих гормональных нарушений является развитие вторичного синдрома поликистозных яичников с соответствующими клиническими и гормональными проявлениями.

Гормональные изменения при недостатке массы тела изложены выше.

Гиперандрогенемия

Гормональные изменения при гиперандрогенемии выражаются в следующем: рост уровня андрогенов приводит к усиленному их превращению в периферической жировой ткани в эстрогены, что влечет за собой ациклическое увеличение амплитуды и частоты импульсов высвобождения ЛГ в гипоталамусе, таким образом высвобождение ФСГ блокируется. Вследствие снижения уровня секреции ФСГ гранулезные клетки получают незначительную стимуляцию,

что вызывает недостаточность эстрадиола в сочетании со стимулирующей продукцией андрогенов клетками внутренней оболочки стенки фолликула, определяемой относительным повышением уровня ЛГ. Данный дисбаланс эстрадиола и андрогенов в пользу андрогенов тормозит рост фолликулов на преантральной стадии и в итоге способствует формированию фолликулярной атрезии. Повышенный уровень андрогенов провоцирует развитие прогрессивного фиброза капсулы яичников, приводя их тем самым к состоянию поликистоза, которое также называется «синдромом поликистозных яичников». В яичниках происходит утолщение белочной оболочки, наблюдается множество субкапсулярных кист, повышенное количество атретичных фолликулов, однослойность расположения гранулезных клеток, а также гиперплазия внутренней оболочки и стромы [Хейфец С.Н., Иванова Е.Г., 1995]. Источниками усиленной секреции андрогенов могут быть яичники, а также кора надпочечников.

Яичниковая гиперандрогенемия

Наиболее распространенная причина яичниковой гиперандрогенемии — синдром поликистозных яичников; менее часто встречающаяся — андрогенпродуцирующая опухоль. Синдром поликистозных яичников является универсальным проявлением гиперандрогенемии любого генеза.

Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна—Левентал я). В основе типичной формы синдрома поликистозных яичников лежит первичный, генетически обусловленный дефицит ферментов яичников. Чаще всего нарушается один из заключительных этапов стероидогенеза — на уровне 19-гидроксилазы: недостаточность этого фермента блокирует превращение андрогенных предшественников в эстрогены. В результате накапливается тестостерон, в значительно меньших количествах — андростендион, а продукция эстрогенов в яичниках резко снижается и находится в прямой зависимости от степени недостаточности 19-гидроксилазы. Другой ферментный дефект — недостаточность β -ол-дегидрогеназы. В этом случае биосинтез стероидов происходит другим путем, и в крови определяется очень высокий уровень ДГЭА и андростендиона и значительно повышенный — тестостерона. Продукция эстрогенов при недостаточности 3- β -ол-дегидрогеназы выше, чем при недостаточности 19-гидроксилазы, и в большинстве случаев достигает почти нормального уровня.

Нарушение биосинтеза половых стероидов в яичниках обуславливает (по механизму обратной связи) дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы.

В крови выявляется увеличение уровня андрогенов (тестостерон, андростендион) с преобладанием андростендиона; увеличение концентрации ЛГ, проба с ГРГ свидетельствуют о высокой чувствительности ЛГ при нормальном уровне ФСГ и пролактина; соотношение ЛГ/ФСГ значительно увеличено (до 5, при норме менее 1,5). Уровень эстрадиола в крови у больных с синдромом Штейна—Левентал я соответствует, как правило, этому показателю у здоровых женщин в раннюю фолликулиновую фазу цикла или снижен. Содержание ДГЭА-С в крови и 17-КС в моче в пределах нормы. При пробе с дексаметазоном экскреция 17-КС с мочой снижается менее чем на 50 %, что подтверждает овариальный генез гиперандрогенемии. Более точной для установления источника гиперандрогенемии являются проба с подавлением функции коры надпочечников дексаметазоном и стимуляция на этом фоне функции яичников ХГ.

Синдром овариальной гиперандрогенемии опухолевого генеза. Вирилизирующие опухоли — это гормонально-активные новообразования яичников, секретирующие мужские половые гормоны — тестостерон, андростендион, ДГЭА. Вирилизирующие опухоли яичников относятся в основном к новообразованиям стромы полового тяжа, которые объединяют гормонпродуцирующие и гормонзависимые опухоли сложного генеза; и в единичных случаях — к группе липоидно-клеточных опухолей.

Основным проявлением андрогенпродуцирующих опухолей яичников является высокий уровень тестостерона в крови (в 10—12 раз выше нормы). Уровень повышения тестостерона определяет выраженность вирильного синдрома. Корреляции между содержанием тестостерона в крови и размерами опухоли обычно нет. При пробе с дексаметазоном и ХГ значительно повышенное исходное содержание тестостерона в крови достоверно не изменяется.

Концентрация эстрадиола в крови обычно в норме, очень редко снижена, а при смешанной андрогенэстрогенной секреции — повышена.

При исследовании гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) в крови у больных с андрогенпродуцирующими опухолями яичников их уровень находится в пределах нормальных значений, реже выявляют снижение ФСГ, и в отдельных случаях их уровень превышает норму. Довольно часто уровень пролактина в крови повышен.

Синдром поликистозных яичников центрального генеза

Синдром поликистозных яичников центрального генеза обусловлен нарушениями гормонального баланса вследствие первичной гиперсекреции гонадотропных гормонов. Нередко нарушения регуляторных функций ЦНС возникают как результат острой или хронической инфекции, либо интоксикации (частые ангины, ревматизм, туберкулез), а также психической травмы. В результате нарушается секреция гонадотропных гормонов и моноаминов, особенно дофамина и серотонина. Увеличивается секреция ЛГ с неупорядоченными ее колебаниями; может снижаться ФСГ и как результат нарушение соотношения ЛГ/ФСГ, оптимальное значение которого, необходимое для роста и развития фолликулов и наступления овуляции, не превышает 1,5. При синдроме поликистозных яичников это соотношение достигает 3 и более. Существенную роль в патогенезе развития синдрома поликистозных яичников центрального генеза играет пролактинемия, которую обнаруживают у 30 % всех больных с данным синдромом [Серов В.Н. и др., 1995]. Изменение секреции гонадотропинов и пролактина ведет к неадекватной стимуляции яичников. В результате страдает фолликулярный аппарат, уменьшается число созревающих фолликулов и нарушается синтез половых гормонов: увеличивается синтез тестостерона и снижается — эстрадиола. Высокий уровень пролактина в крови поддерживает гиперандрогенемию.

У большей части больных выявляют незначительное повышение уровня ЛГ в крови и снижение ФСГ, отношение ЛГ/ФСГ в 4—5 раз выше нормы, уровень пролактина в норме. Для других больных характерно повышение уровня ЛГ, ФСГ и пролактина в крови. Соотношение ЛГ/ФСГ повышено в 3—4 раза. Уровень тестостерона повышен, а эстрадиола снижен или на нижней границе нормы. Экскреция 17-КС с мочой и уровень ДГЭА-С в крови в пределах нормы.

Надпочечниковая гиперандрогенемия

Наиболее частой причиной надпочечниковой гиперандрогенемии является адрено-генитальный синдром (АГС). Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников редки.

Полный ферментативный блок отдельных ступеней стероидогенеза сопровождается развитием клинической картины АГС уже в детском возрасте; у взрослых пациенток, как правило, имеется легкий, т.е. неполный, дефицит ферментов, что не влечет за собой ярких клинических проявлений гиперфункции и гиперплазии коры надпочечников. Ферментативные дефекты (дефицит 21-гидроксилазы, 11-β-гидроксилазы, 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы) приводят к частичной или полной блокаде синтеза глюкокортикоидов; это в свою очередь влечет за собой накопление предшественников синтеза гормонов, таких, как прегненолон, прогестерон, 17-α-гидроксипрогестерон, которые используют для избыточной продукции андрогенов.

Достаточно часто наблюдается комбинация надпочечниковых и яичниковых причин гиперандрогенемии, поскольку сама по себе гиперандрогенемия способствует повышению уровня образования андрогенов в яичниках вследствие стимуляции секреции ЛГ, описанной выше. С меньшей частотой встречаются случаи надпочечниковой гиперандрогенемии, вызванной АКТГ-продуцирующими опухолями (болезнь Иценко—Кушинга).

Диагностика заболевания предусматривает исследование и оценку широкого спектра гормонов: тестостерона, андростерона, ДГЭА-С, пролактина, ФСГ, ЛГ, АКТГ, кортизола, 17-α-гидроксипрогестерона и ССГ.

ДГЭА-С на 95 % синтезируется в надпочечниках и лишь на 5 % в яичниках, поэтому его определение в крови позволяет дифференцировать происхождение андрогенов. Определение 17-α-гидроксипрогестерона выполняет аналогичную диагностическую функцию. Помимо перечисленных диагностических тестов, применяют пробу Абрахама с дексаметазоном. Дексаметазон как высокоэффективный синтетический глюкокортикоид подавляет высвобождение АКТГ из передней доли гипофиза и тем самым выключает стимулирующее действие АКТГ на синтез стероидов в коре надпочечников. Если андрогены имеют надпочечниковое происхождение, возникает прогрессивное долгосрочное падение уровня надпочечниковых андрогенов.

Сочетанная форма синдрома поликистозных яичников

Достаточно часто наблюдается комбинация надпочечниковых и яичниковых причин гиперандрогенемии. Запуск механизмов повышенной секреции андрогенов надпочечниками может осуществляться в пубертатном возрасте, когда повышается содержание над-

почечниковых андрогенов, не зависящих от секреции АКТГ. Повышенный уровень надпочечниковых андрогенов влечет за собой повышение уровня образования андрогенов в яичниках, которое в свою очередь вызывает стимуляцию секреции ЛГ. К повышению уровня ЛГ ведет не непосредственно гиперандрогемия, а избыток эстрогена, образующийся в результате периферического метаболизма (особенно в жировой ткани) андрогенов в эстрогены.

Диагностика заболевания предусматривает исследование и оценку широкого спектра гормонов: тестостерона, андростерона, ДГЭА-С, пролактина, ФСГ, ЛГ, АКТГ, кортизола, 17- α -гидроксипрогестерона, 17-КС и ССГ.

Уровень ЛГ в крови повышен, однако его повышение менее выражено, чем у больных с синдромом Штейна—Левенталя. Концентрация ФСГ снижена, отношение ЛГ/ФСГ составляет в среднем 3,2. Содержание пролактина в крови в норме. Уровень тестостерона в крови умеренно повышен, а эстрадиола снижен. Экскреция 17-КС с мочой и уровень ДГЭА-С в крови повышены. Определение ДГЭА-С в крови позволяет дифференцировать происхождение андрогенов.

Первичная яичниковая недостаточность

Первичная яичниковая недостаточность при преждевременной менопаузе (прекращение яичниковой активности до 35 лет) и стойкий овариальный синдром — очень редко встречающиеся заболевания.

В основе первичной яичниковой недостаточности лежат следующие синдромы: синдром дисгенезии яичников, синдром истощенных яичников, синдром резистентных яичников, различные поражения яичников (химиотерапия, облучение, опухоли и др.).

При исследовании гонадотропных гормонов заметно повышается уровень ФСГ, содержание которого в крови в 3 раза превышает овуляторный и в 15 раз базальный уровень этого гормона по сравнению с нормой. Содержание ЛГ у больных повышается в 4 раза по сравнению с базальным уровнем секреции гормона. Повышение секреции гонадотропинов сопровождается снижением уровня пролактина в среднем в 2 раза [Прилепская В.Н., 1989].

На фоне повышения гонадотропных гормонов выявляют низкий или неопределяемый уровень эстрадиола в крови.

Климактерический синдром

Климактерический синдром — это своеобразный клинический симптомокомплекс, осложняющий течение климактерического периода и проявляющийся нейропсихическими, обменно-эндокринными и вегетативными нарушениями. По современным представлениям, климактерический синдром возникает вследствие снижения адаптационных резервов гипоталамуса и недостаточной его приспособляемости к изменившимся условиям функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [Баранов В.Г., 1983; Серов В.Н. и др., 1995; Вихляева В.М., 1997].

Исследование гормонального статуса у пациентов с климактерическим синдромом играет очень важную роль, так как специфическими для данной возрастной группы становятся проблемы, включающие надежную контрацепцию и борьбу с остеопорозом, возникновение которого обуславливается эстрогенной недостаточностью (встречается примерно у 30 % женщин в возрасте более 60 лет), а также нарушениями липидного обмена, проявляющимися снижением уровня ЛПВП и подъемом уровня ЛПНП, что способно усилить явления атеросклероза, повышая риск развития инфаркта миокарда и инсульта [Климченко Н.И., 1995].

В крови определяется высокий уровень ФСГ и ЛГ, может повышаться только ФСГ, отношение ЛГ/ФСГ < 1. Содержание гонадотропинов через 10—15 лет менопаузы максимально высокое, а затем оно начинает снижаться. Отмечается прямая зависимость тяжести климактерического синдрома от уменьшения индекса ЛГ/ФСГ: чем ниже индекс, тем тяжелее протекает климактерический синдром. При сочетании климактерического синдрома с артериальной гипертензией у женщин уровень пролактина повышен [Сметник В.П., Балан В.Е., 1984]. При исследовании половых стероидов обычно выявляют низкий или неопределяемый уровень эстрадиола в крови, содержание тестостерона повышено, особенно у лиц с психоэмоциональными нарушениями.

Гормональная диагностика мужского бесплодия

Гормональный статус исследуют только после получения у пациента патологической спермограммы (см. «Общеклиническое исследование семенной жидкости»). Целью гормональных исследований является дифференциальная диагностика между гипогонадотропным гипогонадизмом, который можно определить как гипофизарную или гипоталамическую недостаточность, и гипергонадотропным гипогонадизмом, под которым в первую очередь понимают тубулярную недостаточность яичек. Базовая гормональная диагностика включает определение ФСГ, ЛГ, пролактина и тестостерона [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1995].

Определение ФСГ у таких пациентов позволяет получить в большинстве случаев один из трех нижеперечисленных результатов.

1. *Уровень ФСГ находится в пределах нормы.* Такие результаты исследования наиболее часто встречаются в клинической практике. Поскольку каких-либо нарушений эндокринной регуляции не выявлено, по результатам спермограммы можно диагностировать идиопатическую олигоастенотератозооспермию, имеющую положительный прогноз в плане медикаментозной терапии.

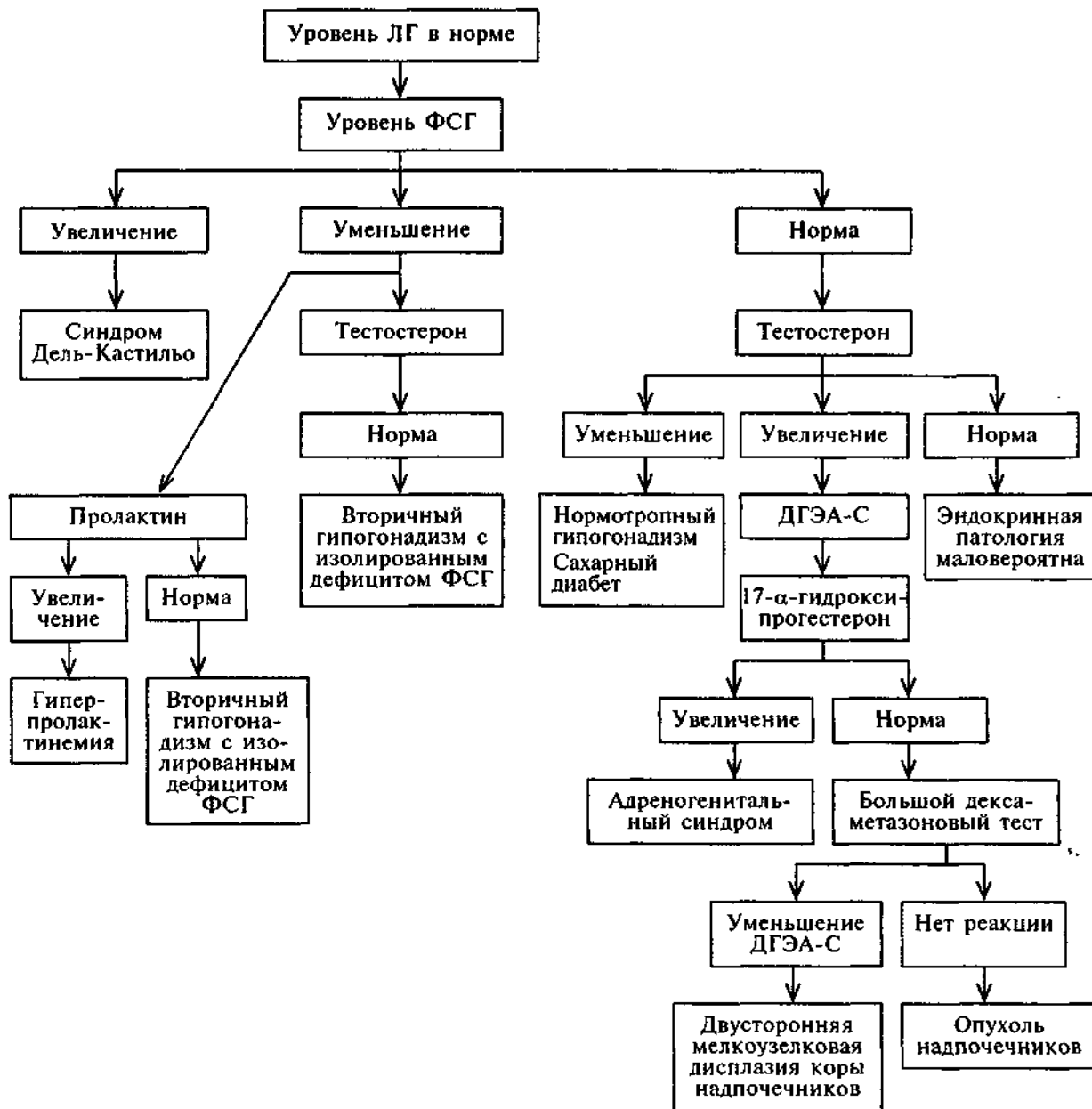
2. *Уровень ФСГ повышен.* Поскольку внутритубулярная продукция ингибирующего ФСГ ингибина недостаточна (по принципу обратной связи), уровень сывороточного ФСГ значительно превышает нормальные значения. Такие результаты исследования являются отрицательным прогностическим признаком — трудно ожидать адекватную продукцию интратубулярными клетками структурно сложных сперматозоидов, если эти клетки не способны продуцировать простой белок ингибин. Вместе с результатами клинического обследования (например, субнормально развитые гонады, наличие в анамнезе крипторхизма и явлений олигоастенотератозооспермии, вплоть до азоспермии) эти данные могут свидетельствовать о невозможности проведения какого-либо лечения.

3. *Уровень ФСГ снижен.* Снижение уровня ФСГ ниже нормы встречается сравнительно редко и составляет примерно 1 % от всех пациентов с мужским бесплодием. У таких больных возможно проведение эффективной терапии. Постановке окончательного диагноза и началу лечения должна предшествовать проба с ГРГ. Пробу с ГРГ проводят и при значениях ФСГ, находящихся на нижней границе нормы. Нормальные значения пробы с ГРГ свидетельствуют о том, что показаний для назначения терапии ингибиторами гонадотропина нет. Проба с ГРГ основана на стимуляции секреции гонадотропинов из гипофиза в ответ на назначение ГРГ, с последующим определением уровня ФСГ и ЛГ в крови. Проба считается положительной, если уровень ФСГ превышает исходный в 1,5 раза. С помощью этой пробы осуществляется дифференциальная диагностика между гипофизарным и гипоталамическим снижением базального уровня ФСГ. Если при проведении пробы выражено повышается уровень ФСГ, то причиной снижения базальной концентрации гормона является гипоталамическая недостаточность, т.е. дефицит ГРГ. Терапия выбора в таком случае — длительное введение ГРГ. Если проба с ГРГ не вызывает достоверного повышения уровня секреции ФСГ, то гипогонадизм имеет гипофизарное происхождение, что требует заместительной терапии гонадотропинами. Проба с ГРГ необходима не только для дифференциальной диагностики происхождения гипогонадизма, но и в том случае, если значения ФСГ у пациента незначительно превышают нормальные. В соответствии с результатами пробы может быть подтверждено или отвергнуто подозрение на наличие тубулярной недостаточности яичек.

Оценка результатов определения тестостерона. Известно, что если экскреторная функция половых желез ослаблена, то их инкреторная функция остается более или менее стабильной. В связи с этим снижение уровня тестостерона ниже нормы, принимая во внимание значительные колебания его уровня в течение дня, встречается достаточно редко. Следует помнить, что концентрация гормона в вечерних образцах крови составляет лишь 60—75 % от утренней концентрации.

Недостаточность тестостерона, являющаяся причиной нарушения сперматогенеза, за исключением случаев, связанных с гипофизарной недостаточностью, не может быть скорректирована медикаментозно, т.е. не поддается лечению. Тем не менее диагностика этого состояния имеет большое значение для больного, поскольку в будущем он может столкнуться с проблемой деминерализации костей, изменений ментального плана, а в случае глубокого снижения уровня гормона — с эндокринологически обусловленной импотенцией. В этих случаях заместительная терапия, направленная на предупреждение развития этих осложнений, может оказаться эффективной. Однако заместительная терапия тестостероном не

Схема 9.3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

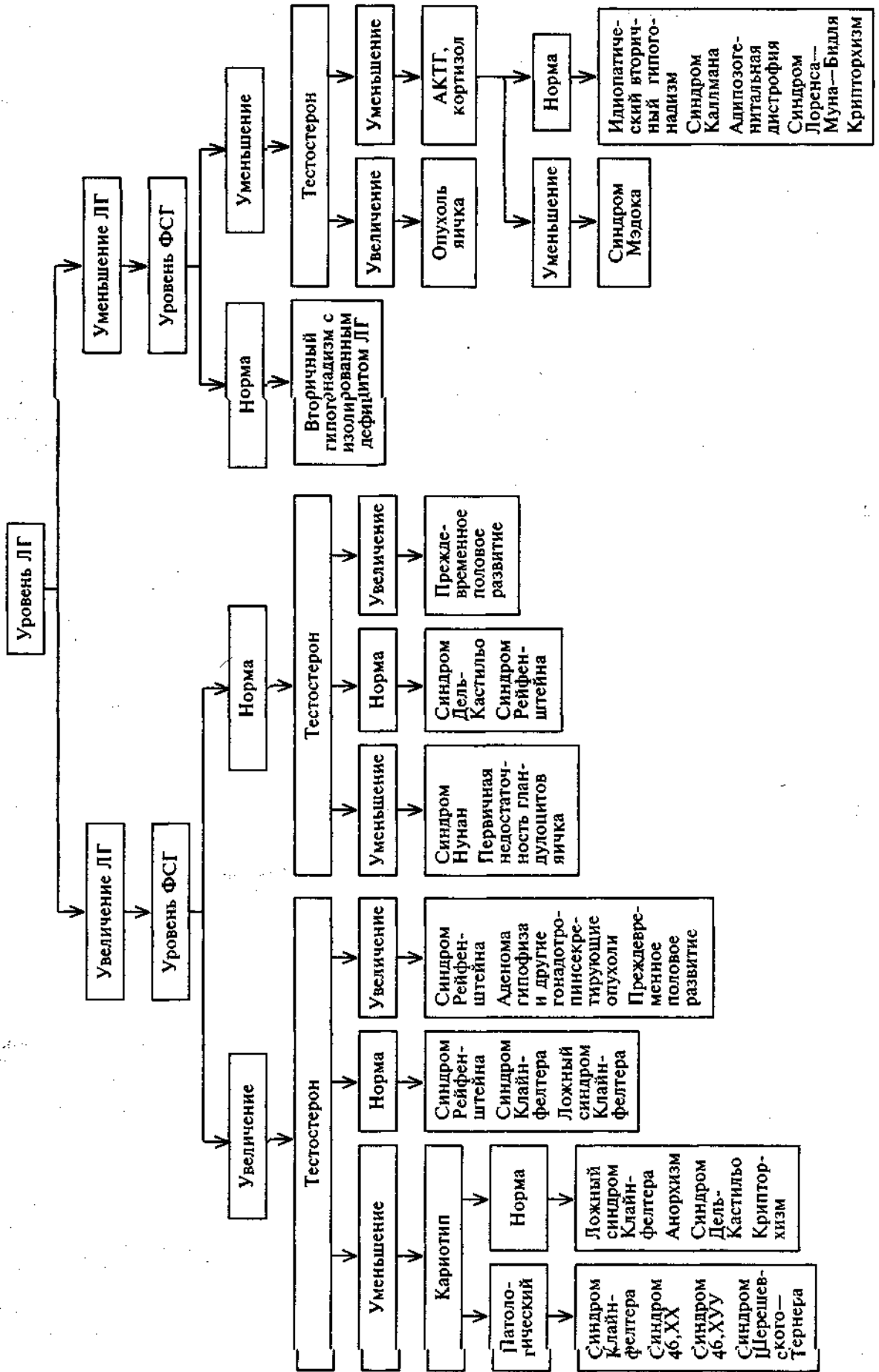


способна вызвать стимуляцию сперматогенеза, поскольку интрагонадальная концентрация тестостерона превышает концентрацию гормона в периферической крови в 60—100 раз.

Оценка результатов определения ЛГ. При одновременном определении ЛГ с выше перечисленными параметрами возможна более достоверная оценка значений ФСГ и тестостерона в крови. Если ФСГ находится на верхней границе нормы, тестостерон на нижней границе нормы при определении их базальной концентрации в утреннее время, следует помнить, что даже при тестикулярном поражении значения ФСГ и тестостерона могут быть в пределах нормы. Тогда дополнительное определение ЛГ, уровень которого превышает предельно допустимый, свидетельствует о наличии комбинированного тестикулярного поражения. Для подтверждения диагноза следует провести пробу с ГРГ. Если значения ФСГ и тестостерона находятся вблизи предельных значений, а уровень ЛГ имеет среднее значение, то в данном случае сочетанная тестикулярная патология менее вероятна, и проведение пробы с ГРГ не обязательно.

Для более детальной диагностики причин мужского эндокринного бесплодия можно пользоваться диагностическими алгоритмами (схема 9.3 и 9.4), предложенными А.И. Виноградовым и соавт. (1995).

Схема 9.4. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОКРИННОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН (ПО ВИНОГРАДОВУ А.И. И ДР., 1997)



ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА НАТРИЯ И ВОДЫ

Для нормального функционирования клетки нужно, чтобы ее объем 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 объема клетки и осмолярности определяется также в некоторой степени осмолярностью экстрацеллюлярной жидкости, которая в свою очередь регулируется действием антидиуретического гормона (АДГ), влияющего на дистальные канальцы почек и определяющего экскрецию воды в мочу.

В норме натрий — количественно преобладающий внеклеточный катион, 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 осмолярности экстрацеллюлярной жидкости зависело только от АДГ, то объем крови (объем плазмы) изменялся бы в широких пределах в течение дня, так как человек потребляет спорадически различное количество воды и солей. Из-за этих флюктуаций в приеме пищи и воды относительное постоянство объема крови должно контролироваться целым комплексом регуляторных механизмов. В настоящее время изучены и принимают непосредственное участие в регуляции баланса воды и натрия в организме следующие системы:

- 1) АДГ или аргининовый вазопресин;
- 2) ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
- 3) атриальный натрийуретический пептид.

Главной функцией этих регуляторных гормональных систем является поддержание постоянства объема циркулирующей крови через их влияние на движение натрия и воды в почки. Эти же гормональные системы определяют количество натрия и воды в экстрацеллюлярной жидкости.

Заболевания, сопровождающиеся нарушением секреции гормонов, обеспечивающих гомеостаз натрия и воды

1. Несахарный диабет (недостаточность АДГ).
2. Нефрогенный несахарный диабет (несахарный диабет, не чувствительный к АДГ).
3. Синдром неадекватной продукции АДГ (гиперсекреция вазопрессина).
4. Первичный альдостеронизм.
5. Вторичный альдостеронизм.
6. Гипоальдостеронизм.

Лабораторная диагностика нарушений функционирования гормональных систем регуляции обмена натрия и воды в организме сложна и в большинстве случаев требует проведения целого комплекса исследований. Среди лабораторных методов, применяемых для диагностики возникающих нарушений, в настоящее время измеряют:

- суточный объем мочи и ее удельный вес;
- мочу по Зимницкому;
- осмолярность плазмы и мочи;
- концентрацию натрия в плазме и моче;
- концентрацию калия в плазме и моче;
- уровень АДГ в плазме;
- уровень ренина в плазме;
- уровень ангиотензина I и II в плазме;
- уровень альдостерона в плазме;
- уровень атриального натрийуретического пептида;
- содержание эндотелина в плазме.

Проводят также различные динамические тесты (пробы).

Антидиуретический гормон в плазме

АДГ является пептидом, состоящим из 9 аминокислотных остатков. Он синтезируется как прогормон в гипоталамических нейронах, чьи клеточные тела берут начало в супраоптических и паравентрикулярных ядрах. Ген для АДГ кодирует также нейрофизин II, белок переносчик, транспортирующий АДГ вниз по аксонам нейронов, которые оканчиваются в задней доле гипофиза, где АДГ накапливается. АДГ имеет суточный ритм секреции, секреция повышается ночью; снижается в лежачем положении, при переходе в вертикальное положение его концентрация повышается. Зависимость уровня АДГ в крови от осмолярности показана в табл. 9.41. Все эти факторы необходимо учитывать при оценке результатов исследований.

Таблица 9.41. Уровень АДГ в плазме в норме [Тич У., 1986]

Осмолярность плазмы, мосм/л	АДГ плазмы, нг/л (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 в нейрогипофиз (задняя доля) регулируется в первую очередь осмолярностью плазмы. Средний уровень осмолярности плазмы в норме составляет 282 мосм/л с отклонениями в ту или иную сторону — 1,8 %. Если осмолярность плазмы поднимается выше критического уровня (порога) 287 мосм/л, то выход АДГ резко ускоряется. Этот выход является следствием активации осморцепторов, расположенных на клеточной мембране супраоптического и паравентрикулярных нейронов гипоталамуса и клетках каротидного синуса на сонных артериях и способных уловить изменения осмолярности в плазме порядка 3—5 % выше средней величины, особенно при резких изменениях (>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 выход АДГ. Падение среднего артериального давления и/или «эффективного» объема плазмы менее чем на 10 % может быть обнаружено барорецепторами, расположенными в клетках левого предсердия и в меньшей степени в каротидном синусе. По мультисинаптическому афферентному пути нейроимпульсы от «растянутых» барорецепторов передают информацию нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, которые стимулируют выход АДГ.

Главным биологическим эффектом АДГ является увеличение 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 для активатора-2, одного из белков, создающих каналы для воды. Активатор-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.

Истинный несахарный диабет характеризуется полиурией и полидипсией в результате недостаточности АДГ. Недостаточность АДГ бывает полной или частичной, что определяет степень полидипсии и полиурии.

При проведении теста с ограничением воды у больных с выраженной недостаточностью АДГ отмечается повышение осмолярности плазмы, а осмолярность мочи обычно остается ниже ее. После введения вазопрессина таким больным осмолярность мочи быстро повышается. При нерезко выраженной недостаточности АДГ и полиурии осмолярность мочи

в ходе теста может быть несколько выше осмолярности плазмы, а реакция на вазопрессин ослаблена.

Исследование уровня АДГ в плазме не всегда требуется для диагностики несахарного диабета. Постоянно низкие уровни АДГ в плазме (менее 0,5 нг/л) свидетельствуют о выраженном нейрогенном несахарном диабете, субнормальные уровни (0,5—1,0 нг/л) в сочетании с гиперосмолярностью плазмы — о частичном нейрогенном несахарном диабете. Определение уровня АДГ в плазме, как ничто другое, помогает дифференцировать частичный несахарный диабет от первичной полидипсии.

Характерным для нефрогенного несахарного диабета является нормальный или повышенный уровень АДГ в плазме. При проведении теста с вазопрессином уровень цАМФ в моче после его введения не повышается.

Синдром неадекватной продукции вазопрессина (СНПВ) — самый частый вариант нарушения секреции АДГ. СНПВ, или синдром Пархона, характеризуется олигурией (постоянной или периодической), отсутствием жажды, наличием общих отеков, нарастанием массы тела и высоким уровнем АДГ в плазме крови, неадекватным уровнем осмолярности.

Эктопическая секреция АДГ встречается при самых различных опухолях. Наиболее часто эктопическая секреция АДГ вызывает злокачественный бронхогенный рак легкого, злокачественные опухоли поджелудочной, вилочковой желез, двенадцатиперстной кишки.

Комплексная оценка результатов лабораторных исследований у больных с различными формами полиурии представлена в табл. 9.42.

Т а б л и ц а 9.42. 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)
Удельный вес мочи	1,000—1,005	1,000—1,005	1,000—1,005
Уровень АДГ в плазме	↓	Н, ↑	Н, ↑
Тест стимуляции АДГ путем ограничения приема воды до введения вазопрессина			
Осмолярность, мосм/л:			
● плазмы	Повышается	Повышается	Умеренно повышается или не меняется
● мочи	Не меняется	Не меняется	То же
Удельный вес мочи	< 1,010	< 1,010	> 1,010
Тест стимуляции АДГ путем ограничения приема воды после введения вазопрессина			
Осмолярность, мосм/л:			
● плазмы	Снижается	Не изменяется	Умеренно повышается
● мочи	Повышается	То же	То же
Удельный вес мочи	> 1,010	< 1,010	> 1,010
Натрий плазмы, ммоль/л	> 155	> 155	Норма
Уровень цАМФ в моче	Повышается	Не изменяется	Повышается

Функциональное состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Основная функция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — это поддержание постоянства объема циркулирующей крови. Вместе с тем этой системе отводится ведущая роль в патогенезе развития почечной 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

Уровень ренина в плазме при взятии крови в горизонтальном положении (лежа) в норме 2,1—4,3 нг/мл в 1 ч; при вертикальном положении (стоя) 5,0—13,6 нг/мл в 1 ч.

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 (изменение среднего уровня давления крови в афферентных артериолах почек и является непосредственным стимулом), понижением концентрации натрия в области плотного пятна и дистальных канальцев, а также в результате возбуждения симпатической системы. Наиболее важным фактором, усиливающим образование ренина, является уменьшение почечного кровотока. Сниженный почечный кровоток часто обусловлен общими нарушениями артериального давления крови в организме. Выделившийся в кровь ренин воздействует на ангиотензиноген, белок плазмы, относящийся к группе альфа-2-глобулинов. При реакции, катализируемой ренином, возникает биологически неактивный ангиотензин I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента подвергается дальнейшему превращению в ангиотензин II [Мусил Я., 1985]. Ангиотензинпревращающий фермент представляет собой гликопротеид, который присутствует в основном в легких и в небольшом количестве в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, эндотелии кровеносных сосудов и плазме крови. Ангиотензинпревращающий фермент, с одной стороны, катализирует превращение ангиотензина I в один из наиболее мощных вазоконстрикторов — ангиотензин II, с другой стороны, гидролизует вазодилататор брадикинин до неактивного пептида. В связи с этим лекарственные препараты — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективны для понижения давления у больных с реноваскулярной формой гипертензии. Ангиотензин II обладает выраженной способностью сокращать кровеносные сосуды, тем самым вызывает почечную гипертензию и активирует выделение альдостерона корой надпочечников. Действие ангиотензина II направлено на устранение сниженного почечного кровотока и осуществляется за счет двух эффектов: 1) сужение просвета кровеносных сосудов приводит к повышению давления крови раньше чем восстановление объема циркулирующей крови; 2) альдостерон способствует задержке натрия в организме, что сопровождается задержкой воды и восстановлением объема циркулирующей крови.

Очень высокие значения ренина в крови наблюдаются при рениномах.

Основные заболевания и состояния, при которых может меняться активность ренина в плазме, представлены в табл. 9.43.

Т а б л и ц а 9.43. Заболевания и состояния, при которых может меняться активность ренина в плазме

Снижение активности	Повышение активности
<p>Чрезмерное потребление соли</p> <p>Поражение коры надпочечников:</p> <ul style="list-style-type: none"> — первичный гиперальдостеронизм — двусторонняя гиперплазия надпочечников — рак надпочечников <p>Гипертоническая болезнь с низким уровнем ренина</p> <p>Острая почечная недостаточность</p> <p>Синдром Лидлла</p> <p>Лекарственные препараты (диуретики, кортикостероиды, простагландины, эстрогены)</p>	<p>Вторичный гиперальдостеронизм</p> <p>Поражение паренхимы почек</p> <p>Заболевания печени (гепатит, цирроз)</p> <p>Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)</p> <p>Правожелудочковая недостаточность кровообращения</p> <p>Нефроз, нефропатии</p> <p>Сужение почечной артерии</p> <p>Активация симпатической нервной системы</p> <p>Рак почки, с гиперренинемией</p> <p>Нейробластома</p> <p>Синдром Бартера (гиперплазия юкстагломерулярных клеток)</p> <p>Гипертензия (в некоторых случаях)</p>

Для оценки результатов исследования ренина в плазме наиболее значимы лишь стимулированные показатели (например, после стимуляции фуросемидом). При определении уровня ренина, стимулированного фуросемидом, необходимо одновременно определять содержание натрия и креатинина в суточной моче и калия, натрия и креатинина в крови. Для диагностики гипертензии, связанной со стенозом почечных артерий или поражением паренхимы одной почки, исследуют 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 пораженной почки более чем в 1,5 раза превышает активность ренина на здоровой стороне, можно с уверенностью говорить о стенозе почечной артерии, который нарушает функцию почки.

Следует помнить, что активность ренина в крови постепенно снижается с возрастом.

Ангиотензин I и II в плазме

Уровень ангиотензина I в норме — 11–88 пг/мл; ангиотензина II: артериальная кровь 12–36 пг/мл; венозная кровь — 50–75 % концентрации в артериальной крови.

Ренин, поступающий в кровь из юкстагломерулярного аппарата почек, отщепляет от ангиотензиногена декапептид ангиотензин I, от которого в свою очередь под влиянием ангиотензинпревращающего фермента с С-конца 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 (только несколько минут), так как он быстро разрушается в крови под влиянием пептидазы — ангиотенгиназы на неактивные фрагменты.

Исследование ангиотензина I и II в плазме проводят с целью выявления участия системы ренин-ангиотензин-альдостерон в патогенезе артериальной гипертензии.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться активность ангиотензина в плазме, представлены в табл. 9.44.

Т а б л и ц а 9.44. Заболевания и состояния, при которых может изменяться активность ангиотензина в плазме

Снижение активности	Повышение активности
Синдром Кона (первичный гиперальдостеронизм) Дегидратация После удаления почек	Повышение артериального давления (почечная гипертензия) Опухоли юкстагломерулярного аппарата почек, секретирующие ренин Рак почки с гиперренинемией

Альдостерон в плазме

Уровень альдостерона в плазме у новорожденных в норме 1060–5480 пмоль/л (38–200 нг/дл); у младенцев до 6 мес 500–4450 пмоль/л (18–160 нг/дл); у взрослых 100–400 пмоль/л (4–15 нг/дл).

Минералокортикоиды — альдостерон и дезоксикортикостерон образуются в коре надпочечников. Альдостерон — стероидный гормон, синтезируется из холестерина в клетках клубочкового слоя коры надпочечников. Это самый сильноедействующий 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^+ . Механизм действия альдостерона заключается в активации синтеза фермента — протеинкиназы А, которая влияет на реабсорбцию Na^+ в клетках дистальных канальцев почек. Протеинкиназа А катализирует превращение фосфолипидов в апикальной мембране клеток канальцев, благодаря чему ее проницаемость для Na^+ и H_2O повышается. В конечном счете результатом этих процессов являются задержка в организме натрия (преобладающая над задержкой воды) и выделение ионов калия и водорода. Концентрация натрия в моче низка, если в кровотоке много альдостерона. Помимо клеток почечных канальцев, альдостерон оказывает действие на выведение натрия с фекалиями 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. У больных альдостеронизмом значительно повышена активность альдостерона в плазме по сравнению с нормой.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона) — довольно редкое заболевание, причиной которого чаще всего бывает аденома клеток, синтезирующих альдостерон. Повышенный синтез и секреция этого гормона у больных с синдромом Кона не регулируются, но поскольку функции регулирующих систем сохраняются, высокий уровень альдостерона в крови благодаря увеличению содержания Na^+ угнетает активность ренина (его продукцию). Для этого заболевания характерны высокая степень задержки натрия в организме (гипернатриемия) и повышенное выделение K^+ с мочой, что приводит к гипокалиемии. Мышечная активность снижается; часто бывает гипертензия (из-за задержки Na^+). Характерным для данного синдрома является высокий уровень альдостерона в плазме и постоянно низкий уровень ренина (вплоть до нуля). Это единственная форма артериальной гипертензии, при которой уровни ренина и альдостерона в крови находятся в обратных соотношениях. Если выявляют такие соотношения в концентрациях альдостерона и ренина в плазме, диагноз первичного гиперальдостеронизма можно считать доказанным. Для уточнения локализации патологического процесса исследуют уровень альдостерона в крови, взятой из вен правого и левого надпочечников. Это исследование инвазивное и должно проводиться в тех случаях, когда не удается уточнить локализацию патологического процесса другими методами (ультразвуковое исследование, компьютерная томография).

Вторичный гиперальдостеронизм является следствием нарушений в регуляции системы ренин—ангиотензин—альдостерон. В отличие от синдрома Кона в этом случае повышаются активность ренина и ангиотензина в крови. Вторичный гиперальдостеронизм обычно сопровождается заболеваниями, характеризующиеся образованием отеков и задержкой Na^+ (цирроз печени с асцитом, нефротический синдром, сердечная недостаточность). На функционирование системы ренин—ангиотензин—альдостерон влияет как низкий объем внутрисосудистой жидкости и низкий почечный кровоток, так и увеличение объема внесосудистой жидкости (гипоальбуминемия при циррозе печени и нефротическом синдроме является причиной выхода воды из сосудов).

При псевдогиперальдостеронизме на фоне высокого уровня альдостерона и ренина в плазме резко снижен уровень натрия (<110 ммоль/л).

Недостаточная продукция альдостерона (гипоальдостеронизм) приводит к снижению уровня натрия и хлоридов в плазме, гиперкалиемии и метаболическому ацидозу. Уровень альдостерона в плазме резко снижен, а активность ренина значительно повышена. Для оценки потенциальных запасов альдостерона в коре надпочечников используют тест стимуляции альдостерона АКТГ. При выраженной недостаточности альдостерона, особенно врожденных дефектах его синтеза, тест отрицательный, т.е. уровень альдостерона после введения АКТГ остается низким.

При исследовании активности альдостерона в крови необходимо учитывать, что выделение альдостерона в кровь подчинено суточному ритму, подобно ритму выделения кортизола. Пик концентрации гормона отмечается в утренние часы, самая низкая концентрация — около полуночи. Концентрация альдостерона увеличивается в лютеиновую фазу овуляторного цикла и во время беременности.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться активность альдостерона в плазме, представлены в табл. 9.45.

Т а б л и ц а 9.45. Заболевания и состояния, при которых может изменяться активность альдостерона в плазме

Снижение активности	Повышение активности
<p>При отсутствии гипертензии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● аддисонова болезнь ● гипоальдостеронизм <p>При гипертензии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● избыточная секреция дезоксикортикостерона, кортикостерона ● синдром Тернера (в 25 % случаев) ● сахарный диабет ● острая алкогольная интоксикация 	<p>Синдром Кона (первичный гиперальдостеронизм):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● альдостерома ● гиперплазия надпочечников <p>Вторичный гиперальдостеронизм:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● сердечная недостаточность ● цирроз печени с асцитом ● нефротический синдром ● синдром Бартера ● послеоперационный период у больных с гиповолемией, вызванной кровотечением ● злокачественная ренальная гипертензия ● гемангиоперицинома почки, продуцирующая ренин ● транссудаты

Атриальный натрийуретический пептид в плазме

Важное значение в регуляции объема натрия и воды отводится атриальному натрийуретическому пептиду (АНП). АНП — пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков. Синтезируется и хранится в виде прогормона (126 аминокислотных остатков) в кардиоцитах правого и левого предсердия и секретируется в виде неактивного димера, который превращается в активный мономер в плазме. Главными факторами, регулирующими секрецию АНП, являются увеличенный объем циркулирующей крови и повышенное центральное венозное давление. Среди других регуляторных факторов необходимо отметить высокое артериальное давление, повышенную осмолярность плазмы, учащенное сокращение сердечной мышцы и повышенный уровень катехоламинов в крови. Глюкокортикоиды также увеличивают синтез АНП, влияя на ген АНП. Первичной тканью-мишенью для АНП служат почки, но он действует также на периферическое сопротивление артерий. В почках АНП усиливает тонус приводящих артериол, тем самым повышает давление в клубочке, т.е. увеличивает фильтрационное давление. АНП способен сам по себе усиливать фильтрацию, даже если внутриклубочковое давление не меняется. Это приводит к увеличению экскреции натрия (натрийурез) вместе с большим количеством первичной мочи. Увеличение 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 путем прямого действия АНП на проксимальные каналы нефрона и непрямого ингибирования синтеза и секреции альдостерона. Наконец, АНП ингибирует секрецию АДГ из задней доли гипофиза. Все эти механизмы в конечном счете направлены на то, чтобы вернуть к норме увеличенное количество натрия и увеличенный объем воды в организме, возникшие в результате каких-то патологических воздействий. Факторы, активирующие АНП, противоположны тем, которые стимулируют образование ангиотензина II.

Механизм действия АНП уникален с различных точек зрения. На плазматической мембране клеток-мишеней имеется рецептор к АНП. Мембранный рецептор является белком, встроенным в мембрану клетки и обладающим внутренней гуанилатциклазной активностью. Его связывающий участок находится в экстрацеллюлярном пространстве. Внутриклеточный участок АНП-рецептора сильно фосфорилирован в неактивной форме. Как только АНП присоединяется к экстрацеллюлярному участку рецептора, происходит активация гуанилатциклазы, которая катализирует образование цГМФ из гуанилаттрифосфата. В гломерулезных клетках надпочечников цГМФ ингибирует синтез альдостерона прямо и опосредованно через ингибирование образования цАМФ. Кроме этого, цГМФ ингибирует саму секрецию альдостерона в кровь. В клетках-мишенях почек и сосудов активация цГМФ ведет к фосфорилированию внутриклеточных белков, которые осуществляют биологический эффект АНП в этих тканях (механизм этого действия окончательно еще не установлен).

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]. Нормальные величины концентрации в плазме крови составляют: для α -АНП — $8,5 \pm 1,1$ пмоль/л; для N-про-АНП с 31—67 аминокислотными остатками — $143,0 \pm 16,0$ пмоль/л; для N-про-АНП с 78—98 аминокислотными остатками — 587 ± 83 пмоль/л [Hunter M.E.F. et al., 1991]. 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, почечные каналы и сосудистую стенку.

В последних научных исследованиях АНП все чаще рассматривается как потенциальный маркер оценки функционального состояния сократительного потенциала сердечной мышцы. Уровень АНП в плазме у пациентов с застойной сердечной недостаточностью обычно повышен. Однако ответ на повышенный выброс АНП при сердечной недостаточности ослабевает. Концентрация АНП в плазме повышается у пациентов с недостаточностью митрального клапана, остановкой сердца, прогрессирующим ухудшением гемодинамики [Clerico A. et al., 1998]. У беременных с преэклампсией концентрация про-АНП с N-концевым пептидом в крови может повышаться до 2000 пмоль/л.

Эндотелин в плазме

Эндотелин — один из наиболее сильных вазоконстрикторов, относящихся к группе цитокинов. Норадреналин, АДГ и интерлейкин-1 стимулируют его высвобождение из эндотелиальных клеток, а эндотелин в свою очередь увеличивает уровень АНП, АДГ и альдостерона в плазме. В норме содержание эндотелина составляет $7,2 \pm 4,0$ пг/мл [Wijdicks E.F. et al., 1997]. Содержание эндотелина в плазме у пациентов с застойной сердечной недостаточностью повышено, но не коррелирует с системным сосудистым сопротивлением или сердечным выбросом. В настоящее время участие эндотелина в поддержании ОЦК и водного гомеостаза активно изучается.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭПИФИЗА

Эпифиз (шишковидная железа) является неотделимой частью центральной системы нейрогуморальной регуляции организма, его называют нейроэндокринным передатчиком. Функции эпифиза в настоящее время мало изучены. Однако известно, что эпифизу принадлежит ведущая роль в передаче информации на все жизнеобеспечивающие системы организма о смене дня и ночи, а также в организации сезонных и циркадных ритмов и регуляции репродуктивных функций. Контакты между гипоталамусом и эпифизом, видимо, осуществляются гуморальным путем. Инкреты эпифиза (мелатонин и серотонин) оказывают ингибирующее влияние на выработку рилизинг-гормонов в крупноклеточных ядрах гипоталамуса. Эпифиз путем выработки мелатонина подавляет секрецию ЛГ, а серотонин — ФСГ, блокируя образование соответствующих рилизинг-гормонов [Arendt J., 1995].

Нарушение гормональных функций эпифиза проявляется гипопинеализмом, гиперпинеализмом и диспинеализмом.

Для оценки функционального состояния эпифиза в настоящее время необходимо определение мелатонина и серотонина в крови и продуктов метаболизма мелатонина (мелатонина сульфата) в моче.

Мелатонин в сыворотке

Содержание мелатонина в сыворотке утром в норме 20 нг/мл, вечером 55 нг/мл.; в слюне — 30 % от его уровня в сыворотке.

Мелатонин, или N-ацетил-5-метокси-триптамин — главный гормон эпифиза. Он синтезируется в эпифизе из промежуточного метаболита серотонина — N-ацетилсеротонина. Мелатонин секретируется в кровь эпифизом. Уровень мелатонина в крови имеет значительные индивидуальные колебания, самый высокий уровень в крови ночью. Его характерный ночной пик кодирует информацию о времени суток и продолжительности ночи. Регуляция секреции мелатонина находится под контролем главным образом симпатической нервной системы, которая оказывает свое регулирующее влияние посредством норадреналина. Участки, обладающие высокой связывающей способностью и сродством по отношению к мелатонину, имеются в гипоталамусе человека. Период полураспада мелатонина составляет 47 мин. Большая часть мелатонина метаболизируется в печени до 6-гидроксимелатонина. В виде 6-сульфоксимелатонина (мелатонина сульфат) он выделяется с мочой. Мелатонин является антагонистом меланоцитстимулирующего гормона гипофиза в отношении меланофоров — клеток, обуславливающих пигментацию кожного покрова.

В настоящее время физиологическая и патофизиологическая роль мелатонина активно изучается. Нарушение уровня мелатонина в крови соответствует расстройствам сна, депрессии, шизофрении, гипоталамической аменорее и некоторым видам злокачественных новообразований.

Преждевременное половое созревание может быть обусловлено наличием опухоли в эпифизе. Если опухоль развивается из энзимоактивных элементов паренхимы, то преобладают явления гиперпинеализма или диспинеализма. Недостаточность секреции мелатонина эпифизом приводит к повышенной выработке ФСГ и, следовательно, к персистенции фолликула, поликистозу яичников, общей гиперэстрогении. На этом фоне могут развиваться: фиброматоз матки, дисфункциональные маточные кровотечения. Гиперфункция эпифиза, наоборот, индуцирует гипозэстрогению, половую фригидность.

Мелатонину отводится важная роль в патогенезе ановуляторных маточных кровотечений. Таким больным показано исследование экскреции мелатонина с мочой на про-

тяжении всего менструального цикла. В норме на протяжении фолликулиновой фазы цикла показатели экскреции составляют 5—9 мкг/сут, в фазу овуляции экскреция мелатонина снижается до $5,3 \pm 0,4$ мкг/сут, а в лютеиновой фазе количество экскретируемого мелатонина увеличивается. У больных с дисфункциональными маточными кровотечениями экскреция мелатонина с мочой возрастает до $11,8 \pm 2,8$ мкг/сут [Серов В.Н. и др., 1995].

Повышение уровня мелатонина в крови и его экскреции с мочой наблюдается у больных с маниакальными состояниями.

Снижение уровня мелатонина в крови характерно для больных пеллагрой, нарушениями обмена триптофана.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

Основная масса имеющегося в организме кальция находится в костях. Длительная недостаточность кальция вызывает заболевания костной ткани. Фракция внекостного кальция составляет всего 1 % от его общего содержания в организме, вместе с тем она очень важна из-за ее воздействия на нервно-мышечную возбудимость и сердечную мышцу. Гомеостаз кальция в организме обеспечивается системой **паратиреоидный гормон (ПТГ) — кальцитонин — витамин D**. Основная функция всех этих гормонов — регуляция движения 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. Среди нарушений обмена кальция различают заболевания, при которых концентрация ПТГ повышена (секреция ПТГ либо неадекватна и вызывает повышение уровня кальция в крови, либо адекватна и сочетается с соответствующим нижней границе нормы или низким уровнем кальция в плазме) или понижена (заболевания паращитовидных желез, сопровождающиеся снижением концентрации кальция в крови, а также случаи адекватного угнетения секреции ПТГ под влиянием высоких концентраций кальция в крови, не обусловленных аномальными концентрациями ПТГ). В более упрощенной форме наиболее частой причиной гиперкальциемии является гиперпаратиреоз, а гипокальциемии — гипопаратиреоз.

Лабораторная диагностика нарушений обмена кальция основывается на проведении следующих групп тестов:

- 1) исследование содержания общего и ионизированного кальция, неорганических фосфатов в крови и экскреции их с мочой. Исследование необходимо проводить повторно на свободной диете и на диете с содержанием кальция 10 мг/кг массы тела пациента и фосфора 0,9—1,5 г;
- 2) исследование содержания в крови магния, натрия, калия, альбумина, КОС, т.е. параметров, влияющих на содержание общего и ионизированного кальция в крови или характеризующих его метаболизм;
- 3) определение в крови концентрации гормонов, регулирующих гомеостаз кальция (ПТГ, КТ, кальцитриол);
- 4) исследование биохимических маркеров метаболизма и резорбции костной ткани (щелочная фосфатаза, остеокальцин, гидроксипролин, дезоксиридинолин);
- 5) проведение функциональных тестов.

Первые две группы тестов рассмотрены в предыдущих главах книги. В этой главе будут рассмотрены третья и четвертая группы тестов.

Гормоны, регулирующие гомеостаз кальция

Паратгормон (ПТГ) в сыворотке

Уровень ПТГ в сыворотке у взрослых в норме 8—24 нг/л (РИА N-концевой ПТГ).

ПТГ — полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков, является продуктом жизнедеятельности паращитовидных желез, где он синтезируется в виде высокомолекулярного прогормона. Прогормон после выхода из клеток подвергается протеолизу с образовани-

ем ПТГ. Продукция, секреция и гидролитическое расщепление ПТГ регулирует концентрация Ca^{2+} в крови. Снижение ее приводит к стимуляции синтеза и высвобождению гормона, а понижение вызывает обратный эффект. ПТГ повышает концентрацию Ca^{2+} и фосфатов в крови. ПТГ действует на остеобласты в плане повышения деминерализации костей. Активен не только сам гормон, но и его аминоконцевой пептид. Он возникает при гидролизе ПТГ в гепатоцитах и почках в том большем количестве, чем ниже концентрация Ca^{2+} в крови. В остеокластах активируются ферменты, разрушающие промежуточное вещество кости, а в клетках проксимальных канальцев почек ингибируется обратная реабсорбция фосфатов. В кишечнике усиливается всасывание кальция.

В патогенезе гиперпаратиреоза ведущую роль играют нарушения кальций-фосфорного обмена вследствие избыточной продукции ПТГ. Органами-мишенями ПТГ являются кости, почки и тонкая кишка. При действии ПТГ на костную ткань усиливается резорбция кости за счет активации остеобластов. Образование новой кости отстает от ее рассасывания, что ведет к генерализованному остеопорозу, вымыванию кальция из костного депо и гиперкальциемии. Остеобласты активируют 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 вызывает кальцификацию сосудов, и прямое действие ПТГ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Первичный гиперпаратиреоз может быть обусловлен либо аденомой (аденомами, бластомой) паращитовидных желез (в 85 % случаев), либо их первичной гиперплазией [Мусил Я., 1986]. Опухоли паращитовидных желез почти всегда доброкачественны. Лишь в редких случаях первичный гиперпаратиреоз вызван карциномой паращитовидных желез. С возрастом частота случаев аденомы паращитовидных желез увеличивается. Первичный гиперпаратиреоз характеризуется повышением ПТГ (в 2—20 раз), гиперкальциемией при нормальном или сниженном уровне фосфатов в крови. Если развивается поражение почек, обычно вследствие гиперкальциемии, то уровни фосфатов и кальция имеют тенденцию к нормализации: фосфаты из-за неспособности почек отвечать на фосфатурическое воздействие ПТГ, а кальций из-за понижения его концентрации в крови при заболеваниях почек. На этой стадии заболевания диагностика может быть очень затруднена. Содержание кальцитонина в крови повышено.

Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез, развивающуюся при длительной гиперфосфатемии и гипокальциемии, обусловленной хронической почечной недостаточностью, дефицитом витамина D и кальция, синдромом мальабсорбции. При вторичном гиперпаратиреозе происходит стимуляция продуцирования ПТГ в паращитовидных железах 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.

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. Наиболее часто эктопическая секреция ПТГ встречается при раке почки и бронхогенном раке.

Множественный эндокринный аденоматоз I и II типов (множественные эндокринные неоплазии) относятся к редко встречающейся патологии. Они характеризуются тем, что две эндокринные железы или более секретируют обычно из аденом неадекватное количество гормонов. Различают несколько групп множественных эндокринных неоплазий (МЭН). При МЭН I в патологический процесс могут быть вовлечены (две или более) следующие эндокринные ткани: паращитовидные железы (гиперплазия или аденома), клетки островков поджелудочной железы (гастриномы, инсулиномы), передняя доля гипофиза, кора надпочечни-

ков, щитовидная железа. МЭН II включает медуллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому, аденому или карциному паращитовидных желез (более подробно о МЭН см. «Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта»).

Содержание ПТГ в крови может повышаться при D-гиповитаминозе, при энтерогенной тетании и тетании беременных. У большинства больных с метастазами в кости определяют гиперкальциемию и повышенное содержание ПТГ в крови.

Гипопаратиреоз — недостаточность функции паращитовидных желез, характеризующаяся сниженной продукцией ПТГ, что способствует нарушению обмена кальция и фосфора. Недостаток ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови (за счет снижения почечного эффекта ПТГ), а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах. Кальцитонин в крови снижен. В патогенезе гипокальциемии имеет значение уменьшение синтеза в почках кальцитриола. Наиболее часто гипотиреоз обусловлен хирургическим повреждением либо непосредственно паращитовидных желез, либо их кровоснабжения при частичной тиреоидэктомии (во время тотальной тиреоидэктомии и ларингэктомии обычно удаляют паращитовидные железы). Вместе с тем необходимо помнить, что отмечаемая после тиреоидэктомии гипокальциемия часто обусловлена не повреждением паращитовидных желез, а послеоперационной гипоальбуминемией (поэтому лучше исследовать ионизированный кальций) и быстрым поступлением кальция в обедненную им костную ткань. Ранние признаки послеоперационной недостаточности паращитовидных желез могут быть преходящими, но если низкая концентрация кальция не нормализуется несколько недель, необходимо лечение. Выявляемое при исследованиях снижение ПТГ в крови может сопровождаться повышением концентрации кальция. Причиной гиперкальциемии при сниженной концентрации ПТГ являются избыток витамина D, идиопатическая гиперкальциемия у детей, саркоидоз, очень тяжелый тиреотоксикоз, некоторые случаи миеломы.

Псевдогипопаратиреоз — синдром Олбрайта, наследственная остеодистрофия — относится к редкому врожденному патологическому состоянию, при котором нарушен ответ на воздействие ПТГ как почек, так и костной ткани. Заболевание обусловлено наследственным дефектом рецепторов тканей-мишеней к действию ПТГ. Ни эндогенный, ни экзогенный ПТГ не повышают уровня кальция в сыворотке крови и не снижают концентрацию фосфора. В большинстве случаев псевдогипопаратиреоза введение таким больным ПТГ сопровождается неадекватным увеличением концентрации цАМФ в крови и моче. При псевдогипопаратиреозе I типа ПТГ не способен активировать аденилатциклазную систему, в результате чего не образуется цАМФ, главной задачей которого является реализация эффекта ПТГ в клетке. В основе дефекта лежит сниженная активность белка, связывающего гуаниновый нуклеотид (фрагмент G). При псевдогипопаратиреозе II типа ПТГ нормально активирует внутриклеточный цАМФ, экскреция которого с мочой повышена как в базальном состоянии, так и после стимуляции. Полагают, что в этом случае дефект состоит в неспособности клеток-мишеней отвечать на сигнал внутриклеточного цАМФ. У некоторых больных псевдогипопаратиреозом резистентность к ПТГ ограничена почками, тогда как кости нормально реагируют на повышение уровня гормона. Этот вариант заболевания иногда называют псевдогипогиперпаратиреозом. В большинстве случаев псевдогипопаратиреоза введение таким больным ПТГ сопровождается неадекватным увеличением концентрации цАМФ в крови и моче.

Кальцитриол [1,25(OH)₂D₃] в сыворотке

Уровень кальцитриола в сыворотке у взрослых в норме 25—45 пг/мл (60—108 пмоль/л).

Витамин D₃ (холекальциферол) образуется в коже из 7-дегидрохолестерола под влиянием солнечного света или поступает в организм с пищей. Синтезированный и поступивший витамин D₃ транспортируется кровью в печень, где в митохондриях превращается в 25-гидроксивитамин {25(OH)D₃}. Этот промежуточный продукт превращается или в 25(OH)₂D₃ или в 24,25(OH)₂D₃. Кальцитриол 1,25(OH)₂D₃ образуется в митохондриях клеток почек под действием 1-гидроксилазы и наиболее активная форма витамина D₃. По своему действию 1,25(OH)₂D₃ является гормоном и прямым антирахитическим фактором, его механизм действия подобен стероидным гормонам [Долгов В. и др., 1995]. После синтеза в почках он транспортируется кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез кальцийсвязывающего протеина, который способен связывать каль-

ций, поступающий с пищей (в этом и состоит основная функция витамина D). В результате этих процессов уровень кальция в крови повышается. Производство и секреция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулируются. На его секрецию почками влияет содержание кальция и фосфора в пище. Сам он также действует как регулятор: его избыток ингибирует синтез и секрецию паратгормона. Избыток ионов кальция в крови, вызванный избытком $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, также ингибирует высвобождение паратгормона. Пролактин и соматотропный гормоны являются важными регуляторами метаболизма витамина D во время беременности и роста.

Недостаток $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к гипокальциемии, остеомаляции и связанным с этим нарушениям. Низкие значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови выявляют при рахите, остеопорозе после наступления менопаузы, остеомаляции, гипофункции паращитовидных желез, у подростков при инсулинзависимом сахарном диабете, отравлении витамином D, первичной опухоли или метастазах в кости, ХПН; и совсем не определяется его концентрация после нефрэктомии.

Повышенные значения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крови определяют при первичном гиперпаратиреозе, саркоидозе, туберкулезе, кальцинозе, у нормально растущих детей, беременных и кормящих матерей.

Маркеры метаболизма и резорбции костной ткани

Маркерами метаболизма костной ткани (маркерами формирования костной ткани) являются костный изофермент щелочной фосфатазы, остеокальцин, N- и C-концевые пропептиды коллагена I типа. Костный изофермент щелочной фосфатазы ассоциируется с активностью остеобластов. Остеокальцин — основной неколлагеновый белок костного матрикса, который синтезируется почти исключительно остеобластами и затем участвует в процессах минерализации. N- и C-концевые пропептиды коллагена I типа циркулируют в крови в виде отдельных цепей. Однако выраженная физиологическая вариабельность ограничивает возможность исследования метаболитов коллагена как в диагностике, так и мониторинге заболеваний с нарушением обмена кальция, тем более что костный изофермент щелочной фосфатазы и остеокальцин обладают большей диагностической чувствительностью.

Основными биохимическими показателями, используемыми в клинической практике в качестве критерия резорбции костной ткани, служат гидроксипролин мочи и пиридиновые связи коллагена. Гидроксипролин мочи отражает разрушение (резорбцию) костной ткани. Однако поскольку гидроксипролин присутствует также в коже и других тканях, его определение относительно неспецифично для оценки резорбции костной ткани. Стабильность коллагенового матрикса обеспечивается межмолекулярными необратимыми связями, образующимися между некоторыми аминокислотами, входящими в полипептидную цепь коллагена. Из-за наличия пиридинового кольца перекрестные 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. Их не находят в коллагене кожи, мягких тканях, поэтому их исследование более специфично для оценки резорбции костной ткани [Takeuchi S. et al., 1996].

Остеокальцин в сыворотке

Остеокальцин — витамин K-зависимый неколлагеновый белок костной ткани — локализуется преимущественно во внеклеточном матриксе кости и составляет 25 % неколлагенового матрикса. Остеокальцин синтезируется зрелыми остеобластами и является индикатором метаболизма костной ткани. Высокий уровень ПТГ в крови оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов, продуцирующих остеокальцин, и снижает его содержание в костной ткани и крови. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулирует синтез остеокальцина в остеобластах и повышает его уровень в крови. Остеокальцин — чувствительный маркер метаболизма костной ткани, причем изменения его концентрации в крови отражают метаболическую активность остеобластов костной ткани. Содержание остеокальцина в крови в норме представлено в табл. 9.46.

Т а б л и ц а 9.46. Содержание остеокальцина в сыворотке в норме

Возраст	Остеокальцин, нг/мл
Дети	39,1—90,3
Женщины	10,7—32,3
Мужчины	14,9—35,3

Рахит у детей раннего возраста сопровождается снижением в крови содержания остеокальцина, степень снижения его концентрации зависит от выраженности рахитического процесса и наиболее выражена при рахите II степени. Содержание остеокальцина в крови детей, больных рахитом, находится в обратной зависимости от концентрации ПТГ и в прямой — с уровнем общего и ионизированного кальция и кальцитонина.

Уровень остеокальцина в крови повышается при болезнях, характеризующихся увеличением костного обмена: болезнь Педжета, первичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, диффузный токсический зоб [Рожинская Л.Я. и др., 1991].

У больных гиперкортицизмом (болезнь и синдром Иценко—Кушинга) и пациентов, получающих преднизолон, значительно снижено содержание остеокальцина в крови, т.е. имеется тесная зависимость между выраженностью гиперкортицизма и снижением костеобразования, отражением которого является содержание остеокальцина в крови. Успешное лечение этих категорий больных сопровождается повышением концентрации остеокальцина в крови. Уровень остеокальцина у больных гипопаратиреозом низкий.

Общий гидроксипролин в моче

Коллаген — фиброзный протеин. Он обнаружен в костях, сухожилиях, коже, кровеносных сосудах и хрусталике глаза. Коллаген состоит на 33 % из глицина и на 21 % из белка и гидроксипролина. Гидроксипролин составляет около 10 % молекулы коллагена. Различные производные гидроксипролина представляют собой метаболиты коллагена, отражающие в определенной степени процессы фиброгенеза. Определение его выведения с мочой является ценным показателем общего обмена коллагена. У здоровых людей большая часть общего гидроксипролина выделяется с мочой в виде пептидных комплексов и менее 10 % — в свободном виде. Содержание общего гидроксипролина в моче в норме представлено в табл. 9.47.

Т а б л и ц а 9.47. Содержание общего гидроксипролина в моче в норме [Тиц Н., 1997]

Возраст	Общий гидроксипролин	
	мг/сут	ммоль/сут
1—5 лет	20—65	0,15—0,49
6—10 »	35—99	0,27—0,75
11—14 »	63—180	0,48—1,37
18—21 год	20—55	0,15—0,42
22—40 лет	15—42	0,11—0,32
41—55 »	15—43	0,11—0,33

Экскреция гидроксипролина при врожденном нарушении метаболизма и различных неспецифических аминоацидуриях, обусловленных дистрофией костной ткани, избыточна. Определение оксипролина необходимо для контроля за лечением больных с деструктивными процессами костной ткани (в частности, болезнью Педжета). Повышенное его выделение с мочой наблюдается при акромегалии, гипертиреозе, гиперпаратиреозе (не всегда), болезни Педжета, рахите и остеомаляции, обширных переломах, опухолях костей, остеопорозе, саркоидозе, тяжелых ожогах, остром остеомиелите, растущих шпорах. Сниженные концентрации гидроксипролина характерны для гипопитуитаризма, гипотиреоза, гипопаратиреоза, недостаточности питания, мышечной дистрофии.

В течение 3 дней перед сбором суточной мочи на исследование общего гидроксипролина пациент должен соблюдать безколлагеновую диету.

Пиридинолин (Пид) и дезоксипиридинолин (Дпид) в моче

Пиридиновые перекрестные связи — специфические компоненты зрелого коллагена. Костная ткань является основным источником Пид биологических жидкостей организма. Этот тип связи представлен также в хрящевой ткани, сухожилиях. Однако активный метаболизм костной ткани по сравнению с другими типами соединительной ткани позволяет считать, что определяемый в моче Пид обеспечивается в основном за счет деструктивных процессов физиологического или патологического характера в костях. Содержание Пид и Дпид в моче в норме представлено в табл. 9.48.

Т а б л и ц а 9.48. Содержание Пид и Дпид в моче в норме [Тид Н., 1997]

Возраст	Пиридинолин, нмоль/ммоль креатинина	Дезоксипиридинолин, нмоль/ммоль креатинина
2—10 лет	160—440	31—110
11—14 »	105—400	17—100
15—17 »	42—200	< 59
Взрослые: мужчины	20—61	4—19
женщины	22—89	4—21

Практически Дпид обнаруживают исключительно в коллагене костной ткани, в которой соотношение Пид/Дпид соответствует 4:1 и сохраняется в моче взрослых, 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 определения Пид и Дпид рекомендуется 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, особенно Дпид, снижается на 25 % в течение 3—6 мес лечения [Любимова Н.В., Peaston R., 1997].

Лабораторные показатели, наиболее специфичные для гипер- и гипопаратиреоза, приведены в табл. 9.49.

Т а б л и ц а 9.49. Лабораторные показатели при гипер- и гипопаратиреозе

Лабораторный показатель	Гиперпаратиреоз	Гипопаратиреоз
Уровень кальция в крови	↑	↓
Уровень фосфора в крови	↓↓, менее 0,7 ммоль/л	↑
Щелочная фосфатаза в крови	↑ в 1,5—5,0 раз	Н
Кальций в моче	↑ > 10 ммоль/сут	↓
ПТГ в крови	↑↑ в 2—20 раз	↓
Кальцитонин в крови	↑	↓
Кальцитриол в крови	↑	↓
Остеокальцин в крови	↑↑ в 5—20 раз	Н
Экскреция оксипролина с мочой	↑↑	Н

Приведенные лабораторные признаки гипопаратиреоза не всегда изменяются так однозначно, возможны другие изменения лабораторных показателей.

Изменения гормональных и биохимических показателей, а также функциональных проб при нарушениях кальций-фосфорного обмена представлены в табл. 9.50.

Т а б л и ц а 9.50. Изменения биохимических показателей и функциональных проб при нарушениях кальций-фосфорного обмена [Шабалов Н.П., 1996]

Клинический синдром	Кровь		Моча		ЩФ	Канальцевая реабсорбция P	ПТГ	КТ	1,25(OH) ₂ D ₃	Тест с ПТГ
	Ca	P	Ca	P						
Первичный гиперпаратиреоз	Н, ↑	↓	↑	↑	Н, ↑	↓	↑	↑	↓, ↑	
Вторичный гиперпаратиреоз	↓, Н	↓	Н, ↑	Н, ↑	Н, ↑	↓	↑	—	↑	
Гипопаратиреоз	↓	↑	↓	↓	Н	↑	↓	↓	↑, Н	+
Псевдогипопаратиреоз	↓	↑	↓	↓	Н	↑	↑	↑	↑, Н	±
Витамин D-дефицитный рахит: кальцийпенический фосфопенический с нормальными Ca и P	↓	Н	↓	↑	↑	↓	↑	↓	↓	
	Н	↓	↓, Н	↑	↑	↓	↓	↑		
	Н	Н	↓, Н	↑	↑	↓	↑	Н, ↑		
Витамин D-зависимый рахит	↓	↓	Н	↑	↑	↓	↑	—	↓, Н	
Витамин D-резистентный рахит	Н, ↓	↓	Н	↑	↑	↓	↑	—	Н	
Почечный тубулярный ацидоз	Н, ↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	—	Н	
Гипервитаминоз D	↑	↑, Н	↑	↑	Н	↓	↓	↑	↑, Н	
Фиброзная остеодистрофия	Н	Н	Н	Н	Н					

Обозначение: Н — норма; ↑ — повышено; ↓ — снижено.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИМПАТИКОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Подобно задней доле гипофиза, мозговой слой надпочечников представляет собой производное нервной ткани. Его можно рассматривать как специализированный симпатический ганглий, иннервируемый длинным преганглионарным холинэргическим нейроном, который образует симпатические контакты с хромаффинными клетками. Скопления хромаффинной ткани обнаруживают в симпатической нервной системе (параганглиях). Цепочка хромаффинных телец расположена кпереди 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 явилось основанием для объединения этих структур в единую симпатикоадреналовую систему с выделением нервного и гормонального ее звена.

Хромаффинные клетки и клетки симпатических ганглиев образуются в эмбриогенезе из клеток зародышевого нервного гребешка, называемых симпатогониями. Эти клетки служат предшественниками симпатобластов (из которых формируются клетки симпатических ганглиев) и феохромобластов (дающих начало хромаффинным клеткам). Из хромаффинных клеток может развиваться феохромоцитома. Из других клеток нервного гребешка возникают другие типы катехоламинпродуцирующих опухолей:

- из симпатобластов — симпатобластома;
- из феохромобластов — феохромобластома;
- из клеток симпатического ганглия — ганглионейрома.

Опухоли 1- и 2-го видов называют нейробластомами, а 3-го — ганглионейромой.

Эти типы опухолей встречаются у новорожденных и детей и очень редко у молодых людей. У взрослых наиболее часто встречается феохромоцитома, которая растет из хромоафинных клеток. В 90 % случаев продуцирующая катехоламины опухоль хромоафинной ткани локализуется в мозговом веществе надпочечников, а в 10 % — вне этих желез.

При хромоафинных опухолях над- и вненадпочечниковой локализации в кровотоки 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 еще большего подъема давления (смешанная форма); стойкой гипертензии без кризов (постоянная форма). Иногда встречается необычная форма заболевания, при которой преобладают симптомы сердечно-сосудистой недостаточности, связанной с кардиомиопатией; при этом гипертензия может отсутствовать.

В связи с тем что хромоафинные клетки относятся к АПУД-системе, при опухолевом перерождении они способны секретировать серотонин, вазоактивный интестинальный полипептид, АКТГ, кальцитонин и др. Этим и объясняется разнообразие клинической картины заболевания (феохромоцитомы).

Лабораторная диагностика нарушений функционального состояния симпатикоадреналовой системы

Основные нарушения функционального состояния симпатикоадреналовой системы обусловлены опухолями, продуцирующими катехоламины. Хромоафиннома (доброкачественная и злокачественная), феохромоцитома, феохромобластома — это синонимы опухоли, развивающейся из клеток, расположенных в мозговом слое надпочечников, симпатических ганглиях и параганглиях. Вненадпочечниковые опухоли из хромоафинной ткани иногда называют параганглиомами.

Для оценки функционального состояния симпатикоадреналовой системы диагностическое значение имеют следующие виды исследований:

- ▲ определение адреналина и норадреналина в крови;
- ▲ определение адреналина и норадреналина в моче;
- ▲ определение продуктов промежуточного метаболизма катехоламинов — метанефринов и норметанефринов в моче;
- ▲ определение конечного продукта метаболизма катехоламинов — ванилилминдальной кислоты в моче;
- ▲ фармакологические тесты.

Определение этих показателей главным образом необходимо для диагностики феохромоцитомы. Приблизительно один из двухсот пациентов с повышенным артериальным давлением страдает от феохромоцитомы.

Адреналин и норадреналин в крови

Содержание в крови адреналина в норме <88 мкг/л; норадреналина — 104—548 мкг/л.

Адреналин — гормон мозгового вещества надпочечников. Из мозгового вещества надпочечников он поступает в кровотоки и действует на клетки отдаленных 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 активизирует липазу и процесс расщепления триглицеридов. Адреналин активизирует гликогенолиз и в мышечных клетках. Он усиливает сердечные сокращения и увеличивает их частоту, повышает артериальное давление в основном за счет 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. Уровень адреналина в крови характеризует гуморальную часть симпатической нервной системы.

В отличие от адреналина норадреналин по своему химическому строению не имеет в своем составе метильной группы. Плазменный норадреналин происходит из симпатических нервных окончаний. Большая его часть вновь поглощается нейронами, а 10—20 % — попадает в кровь. Только очень небольшая часть норадреналина в крови происходит из мозгового слоя

надпочечников. Его действие связано с преимущественным влиянием на α -адренорецепторы, в то время как адреналин действует на α - и β -рецепторы. Норадреналин отличается от адреналина более сильным сосудосуживающим и прессорным действием, меньшим стимулирующим влиянием на сокращение сердца, слабым бронхолитическим эффектом, слабым влиянием на обмен веществ (отсутствие выраженного гипергликемического эффекта). Уровень норадреналина в крови характеризует активность нейронов симпатической нервной системы.

Определение адреналина и норадреналина в клинической практике необходимо главным образом для диагностики феохромоцитомы и дифференциальной диагностики гипертензий.

У больных с феохромоцитомой концентрация катехоламинов в крови увеличивается в 10—100 раз. Большинство феохромоцитом секретируют в кровь в первую очередь норадреналин и меньше адреналин. При гипертонической болезни уровень катехоламинов в крови находится на верхней границе нормы или увеличен в 1,5—2 раза. Отдельное определение норадреналина в крови используют при проведении клонидиновой пробы, позволяющей подтвердить или опровергнуть диагноз феохромоцитомы в спорных случаях. Проба основана на способности клонидина снижать тонус симпатической нервной системы и таким образом уменьшать уровень норадреналина в крови. Кровь забирают дважды: натощак и через 3 ч после перорального приема 0,3 мг клонидина (клофелина). У больных с феохромоцитомой уровень норадреналина после приема препарата существенно не изменяется, у лиц с гипертензией другого происхождения и у здоровых людей концентрация норадреналина значительно уменьшается.

Следует помнить, что при надпочечниковой феохромоцитоме в крови увеличивается концентрация адреналина и норадреналина, вненадпочечниковые феохромоцитомы обычно повышают содержание только норадреналина.

Для уточнения локализации опухоли используют катетеризацию вен для определения в образцах крови на различных путях ее оттока по ходу нижней и верхней полых вен уровней катехоламинов. По максимальному содержанию катехоламинов в крови определенных вен можно косвенно судить о приблизительной локализации функционирующего новообразования. Около 96 % феохромоцитом локализуется в пределах брюшной полости и забрюшинного пространства (надпочечники, парааортально, орган Цуккеркандля — аортальный поясничный параганглий, бифуркация аорты, мочевого пузыря, связки матки, яичники), а 4 % располагается в грудной полости (область шеи, перикарда, черепа, спинномозгового канала).

Исследование уровня катехоламинов в крови и их экскреция с мочой важны 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 повторному увеличению экскреции катехоламинов.

Чувствительность методов определения концентрации адреналина и норадреналина в крови для диагностики феохромоцитомы ниже, чем для их определения в моче.

Адреналин и норадреналин в моче

Норма выделения с мочой адреналина до 20 мкг/сут; норадреналина до 90 мкг/сут.

При нормальной функции почек исследование экскреции катехоламинов с мочой является адекватным методом оценки состояния симпатикоадреналовой системы. Моча собирается 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, хинин, хинидин, альдомет, резерпин, седуксен, элениум, мелипрамин, психотропные вещества триазинового ряда, адреноблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы. Обследуемому необходимо предоставить полный физический и эмоциональный покой. При стрессе или незначительной гипогликемии отмечается десятикратное увеличение адреналина в плазме. Однако в крови отмечается быстрая элиминация катехоламинов из кровотока, поэтому лучше определять их в моче.

Повышение выделения катехоламинов с мочой наблюдается при заболеваниях, связанных с болевым синдромом, плохим сном, волнением; в период гипертонических кризов, в острый период инфаркта миокарда, при приступах стенокардии; при гепатитах и циррозах печени; обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; в период приступов бронхиальной астмы; после введения инсулина, АКГГ и кортизона; во время полетов у летчиков и пассажиров.

При феохромоцитоме содержание катехоламинов в моче увеличивается в десятки раз. У некоторых больных выделение норадреналина достигает 1000 мкг/сут, адреналина >750 мкг/сут [Shapiro B. et al., 1989].

Феохромоцитомы почти у 95 % пациентов может диагностироваться комбинированным 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, наиболее часто речь идет о нейроblastоме. Поскольку нейроblastома гетерогенна и содержит как высоко-, так и низкодифференцированные клетки, определение степени «созревания» опухоли по результатам соотношения катехоламинов и их метаболитов в моче имеет большое клиническое значение. Так, при относительно большом количестве «созревших» клеток уровень норадреналина и его метаболитов — норметанефринов в моче повышается, а при низкой степени дифференцирования клеток снижается по отношению к содержанию адреналина и метанефринов.

Снижение концентрации катехоламинов в моче отмечается при снижении фильтративной способности почек; коллагенозах; острых лейкозах, особенно у детей, из-за дегенерации хромоаффинной ткани; при симпатических кризах, вызванных поражением диэнцефальной области.

Общие метанефрины в моче

Норма 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 [Тиц У., 1986]. Значительное повышение содержания метанефринов в моче выявляют у больных с феохромоцитомой, нейроblastомой (у детей), ганглионевромой. Исследование назначается совместно с определением адреналина и норадреналина в моче для того, чтобы повысить вероятность диагностики перечисленных заболеваний.

Общие норметанефрины в моче

Норма 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 тяжелой физической нагрузки, после гипогликемий, вызванных инсулином, после приемов препаратов тироксина, при нефропатиях, гепатитах.

Чувствительность определения метанефринов и норметанефринов для диагностики феохромоцитомы составляет 67—91 %, специфичность — 100 % [Мак Дермотт М.Т., 1998]. Достоверность диагностики феохромоцитомы повышается, если мочу для исследования собирают после эпизода повышения артериального давления.

Ванилилминдальная кислота в моче

Норма выделения с мочой ванилилминдальной кислоты до 35 мкмоль/сут (до 7 мг/сут).

О функции мозгового слоя надпочечников можно судить, исследуя содержание ванилилминдальной кислоты в моче, которая является продуктом превращения адреналина и норадреналина вследствие их окислительного дезаминирования и метилирования.

В норме из всего количества катехоламинов, выделяемых в течение суток надпочечниками, лишь около 1 % выводится с мочой в неизменном виде (адреналина 0,36—1,65 %, норадреналина 1,5—3,3 %), в то время как в виде ванилилминдальной кислоты — до 75 % [Долгов В. и др., 1995]. С клинической точки зрения определение ванилилминдальной кислоты в моче особенно помогает в диагностике феохромоцитомы и нейроblastомы.

Следует иметь в виду, что до 50 % исследований могут давать ложноотрицательные результаты, поэтому рекомендуется определять ванилилминдальную кислоту в свежесобранной моче сразу после гипертонического криза.

Чувствительность определения ванилилминдальной кислоты для диагностики феохромоцитомы составляет 28—56 %, специфичность — 98 % [Мак Дермотт М.Т., 1998].

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 от 80 до 200 клеток, которые по функциональным, структурным и гистохимическим показателям разделяют на три основных 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, а в α -клетках — глюкагон. β -Клетки занимают центральную зону островков, а α -клетки располагаются на периферии. Между β - и α -клетками располагаются D-клетки, производящие соматостатин и гастрин, являющиеся сильным стимулятором желудочной секреции. F-клетки поджелудочной железы секретируют панкреатический пептид (ПП), который тормозит сократительную функцию желчного пузыря и экзокринную функцию поджелудочной железы, а также повышает тонус общего желчного протока.

Основная роль эндокринной функции поджелудочной железы состоит в поддержании адекватного гомеостаза глюкозы в организме. Гомеостаз глюкозы контролируется несколькими гормональными системами:

- инсулином — основным гормоном инкреторного аппарата поджелудочной железы, приводящим к снижению уровня глюкозы в крови в результате усиления поглощения ее клетками инсулинзависимых тканей;
- истинными контринсулярными гормонами (адреналин, соматостатин);
- контррегуляторными гормонами (глюкагон, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные гормоны и др.).

К эндокринным заболеваниям поджелудочной железы относят сахарный диабет, функциональный или органический гиперинсулинизм, соматостатиному, глюкагоному и опухоль, секретирующую панкреатический пептид (ППома).

Исследование инкреторной функции поджелудочной железы включает проведение следующих видов исследований.

1. Определение уровня глюкозы в крови натощак, после еды и экскреции ее с мочой.
2. Определение динамики содержания глюкозы в крови после стандартной нагрузки глюкозой (в ходе стандартной пробы на толерантность к глюкозе).
3. Определение концентрации гликозилированного гемоглобина и/или фруктозамина.
4. Определение уровня инсулина, проинсулина, C-пептида, глюкагона в крови натощак и в ходе стандартной пробы на толерантность к глюкозе.
5. Определение в крови и моче содержания других биохимических показателей, частично контролируемых гормонами поджелудочной железы: холестерина, триглицеридов, D3-гидроксибутирата (β -оксимасляная кислота), кетоновых тел, лактата, показателей КОС.
6. Определение рецепторов инсулина.
7. При регистрации стойкой гипогликемии — проведение функциональных тестов.

Клиническая оценка результатов части из перечисленных исследований изложена в других главах книги. Рассмотрим оценку результатов исследований гормонального спектра, характеризующего состояние инкреторной функции поджелудочной железы.

Инсулин в сыворотке

Нормальные величины активности инсулина в сыворотке у взрослого — 3–17 мкЕД/мл. Нормальная величина соотношения инсулин (мкЕД)/глюкоза после голодания при уровне глюкозы в крови менее 40 мг % меньше 0,25, а при уровне глюкозы менее 2,22 ммоль/л — меньше 4,5.

Инсулин — это полипептид, мономерная форма которого состоит из двух цепей: А (из 21 аминокислоты) и В (из 30 аминокислот). Инсулин является продуктом протеолитического расщепления предшественника инсулина, называемого проинсулином. Собственно инсулин возникает уже после выхода из клетки. Отщепление С-цепи (С-пептида) от проинсулина происходит на уровне цитоплазматической мембраны, в которой заключены соответствующие протеазы. Инсулин нужен клеткам для транспорта глюкозы, калия и аминокислот в ци-

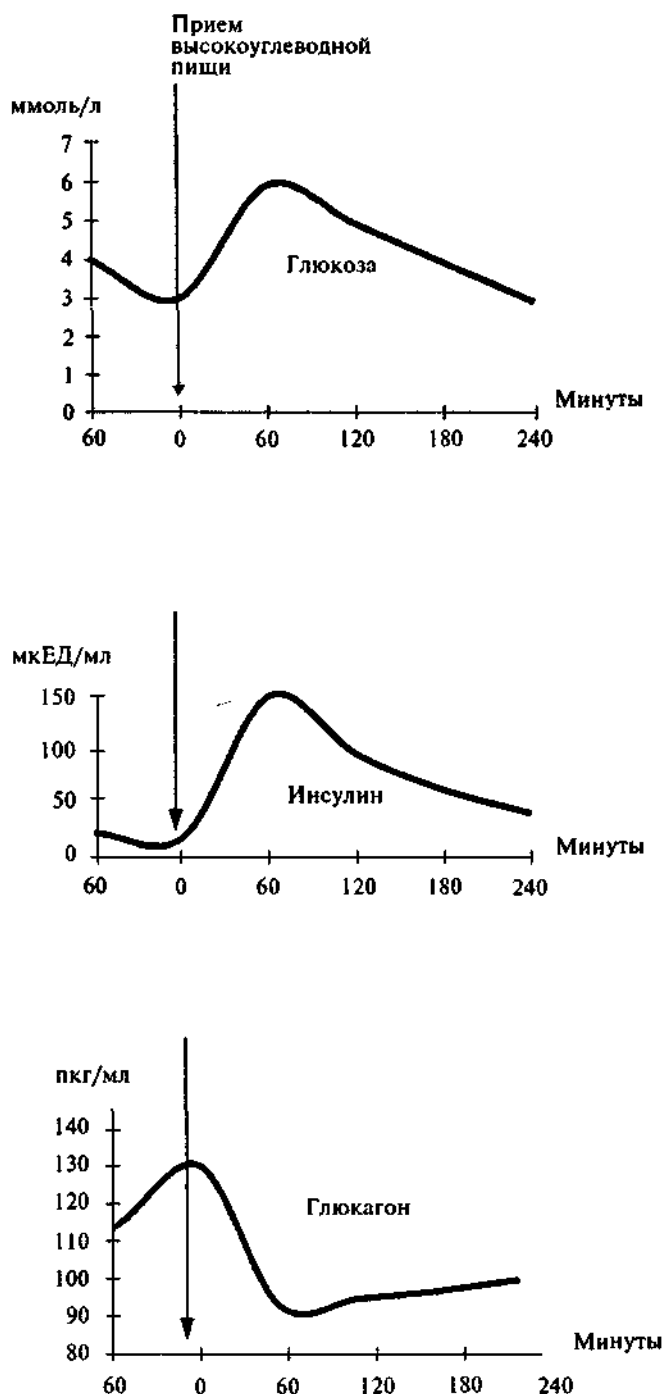


Рис. 9.6. Динамика глюкозы, инсулина и глюкагона в крови при приеме высокоуглеводной пищи в норме.

топлазму. 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, активировывает 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 глутатионинсулинтрансгидрогеназы. Период полураспада инсулина, введенного внутривенно, составляет 5–10 мин.

Динамика изменений содержания глюкозы, инсулина и глюкагона в крови при приеме высокоуглеводной пищи у здорового человека представлена на рис. 9.6.

Причиной возникновения сахарного диабета считается 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 глюкозотолерантного теста уровень инсулина в крови достигает максимума через 1 ч после приема глюкозы и снижается через 2 ч [Хохлова Е.А., 1995].

Нарушение толерантности к глюкозе характеризуется замедлением подъема уровня инсулина в крови по отношению к нарастанию гликемии в процессе проведения глюкозо-толерантного теста. Максимальный подъем уровня инсулина у этих больных наблюдается через 1,5–2 ч после приема глюкозы. Содержание в крови проинсулина, С-пептида, глюкагона в нормальных пределах.

Инсулинзависимый сахарный диабет. Базальный уровень инсулина в крови — в пределах нормы или снижен, наблюдается более низкий подъем уровня инсулина во все сроки проведения глюкозотолерантного теста. В ряде случаев определяется парадоксальная реакция при проведении теста. Содержание проинсулина и С-пептида снижено, уровень глюкагона либо в нормальных пределах, либо несколько повышен.

Инсулиннезависимый сахарный диабет. При легкой форме концентрация инсулина в крови натошак несколько повышена. В ходе проведения глюкозотолерантного теста она также превышает нормальные величины во все сроки исследования. Содержание в крови проинсулина, С-пептида и глюкагона не изменено. При форме средней тяжести отмечается увеличение концентрации инсулина в крови натошак. В процессе проведения глюкозотолерантного теста максимальный выброс инсулина наблюдается на 60-й минуте, после чего происходит очень медленное снижение концентрации инсулина в крови. Поэтому высокий уровень инсулина наблюдается через 60, 120 и даже 180 мин после нагрузки глюкозой. Содержание проинсулина, С-пептида в крови снижено, глюкагона — увеличено.

Гиперинсулинизм. При органической форме заболевания (инсулинома или незидиобластома) отмечается внезапная и неадекватная продукция инсулина, которая обуславливает развитие гипогликемии обычно пароксизмального характера. Гиперпродукция инсулина не зависит от гликемии. Отношение инсулин/глюкоза более 1:4,5. Часто выявляется избыток проинсулина и С-пептида. В качестве диагностических проб используются нагрузки толбутамидом или лейцином: у больных с инсулинпродуцирующей опухолью часто отмечаются высокий подъем уровня инсулина в крови и более заметное снижение уровня глюкозы по сравнению со здоровыми. Однако нормальный характер этих проб не исключает диагноза опухоли.

Функциональный гиперинсулинизм нередко наблюдается в клинике различных заболеваний с нарушениями углеводного обмена. Он характеризуется гипогликемией, которая может протекать на фоне неизменных или даже повышенных уровней инсулина, и повышенной чувствительностью к введенному инсулину. Пробы с толбутамидом и лейцином отрицательные.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация инсулина в крови, представлены в табл. 9.51.

Т а б л и ц а 9.51. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация инсулина в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Нормальная беременность	Длительная физическая нагрузка
Сахарный диабет II типа (начало заболевания)	Сахарный диабет I типа
Ожирение	Сахарный диабет II типа
Болезни печени	
Акромегалия	
Синдром Иценко—Кушинга	
Мышечная дистрофия	
Инсулинома	
Семейная непереносимость фруктозы и галактозы	

Проинсулин в сыворотке

Содержание проинсулина в сыворотке у взрослых в норме 1—9,4 пмоль/л.

Одной из причин развития сахарного диабета может быть нарушение секреции инсулина из бета-клеток в кровь. Для диагностики таких нарушений определяют уровень проинсулина и С-пептида. Изменение концентраций проинсулина при различных формах сахарного диабета рассмотрено вместе с оценкой результатов исследования инсулина.

С-пептид в сыворотке

Содержание С-пептида в сыворотке у взрослых в норме 0,5—3,0 нг/мл.

С-пептид — это фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквимолярных количествах. Время полураспада С-пептида в крови длиннее, чем у инсулина. Поэтому соотношение С-пептид/инсулин составляет 5:1. Определение концентрации С-пептида в крови позволяет охарактеризовать остаточную синтетическую функцию бета-клеток у больных сахарным диабетом. С-пептид в отличие от инсулина не вступает в перекрестную реакцию с инсулиновыми антителами, 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 бета-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 глюкозотолерантного теста) позволяют установить наличие резистентности или чувствительности к инсулину, определить фазы ремиссии и тем самым корректировать терапевтические мероприятия. При обострении сахарного диабета, особенно ИЗСД, уровень С-пептида в крови снижается, что говорит о недостаточности эндогенного инсулина. На рис. 9.7 отображено изменение концентрации С-пептида в крови при проведении глюкозотолерантного теста.

У здоровых людей через 30 мин после приема глюкозы концентрация С-пептида увеличивается почти в 3 раза, достигает максимума через 60—90 мин, превышая в 4—5 раз исходное значение (этот максимум достигается позднее, чем максимум инсулина, в связи с более продолжительным периодом полужизни С-пептида). Затем концентрация С-пептида постоянно уменьшается до 180-й минуты после нагрузки, однако даже через 3 ч его уровень, как правило, остается более высоким, чем до стимуляции. У больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом функция поджелудочной железы нарушена не полностью, определенная секреция инсулина еще сохранена, концентрация С-пептида после нагрузки глюкозой также увеличивается, однако этот подъем происходит более медленно. Повышение уровня С-пептида через 30 и 60 мин оказывается в 2 раза меньшим, и его снижение к 180-й минуте не происходит. У больных инсулинзависимым диабетом и с полностью отсутствующей функцией β -клеток поджелудочной железы, у больных инсулиннезависимым диабетом С-пептид в крови практически не обнаруживается [Ткачева Г.А. и др., 1983].

В клинической практике определение С-пептида в крови используется для установления причины возникающей гипогликемии. У больных с инсулиномой концентрация С-пептида в крови значительно увеличена. Мониторинг за содержанием С-пептида особенно важен у больных после оперативного лечения инсулиномы, обнаружение повышенного содержания С-пептида в крови указывает на метастазы или рецидив опухоли.

Основные заболевания, при которых может изменяться концентрация С-пептида в крови, представлены в табл. 9.52.

Т а б л и ц а 9.52. Изменение концентраций С-пептида при различных заболеваниях и состояниях

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Инсулинома	Введение экзогенного инсулина
Хроническая почечная недостаточность	Сахарный диабет I типа
	Сахарный диабет II типа

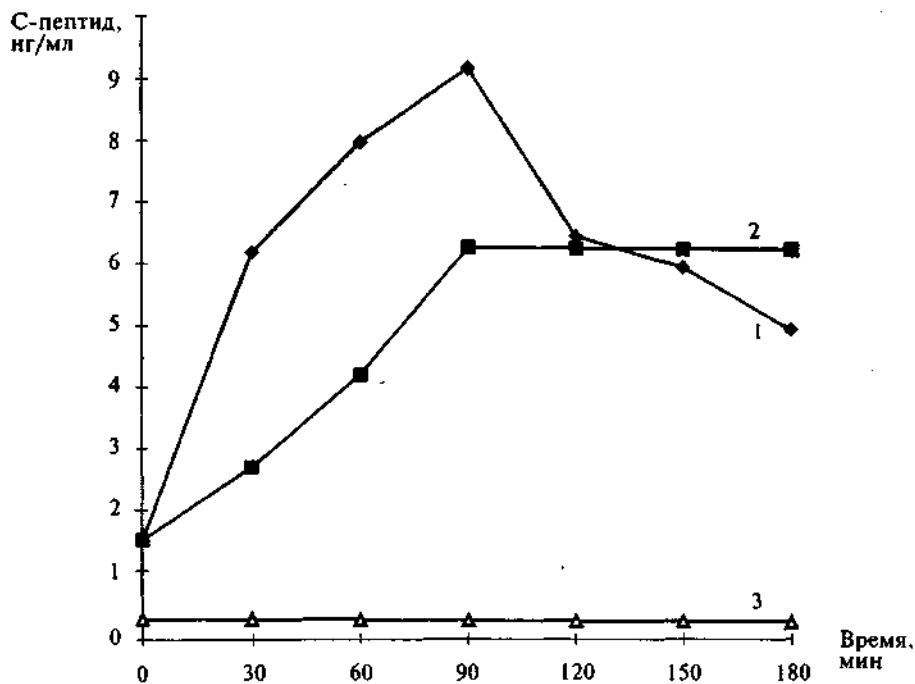


Рис. 9.7. Динамика концентрации С-пептида в крови.

1 — здоровые люди; 2 — больные инсулиннезависимым сахарным диабетом;
3 — больные инсулинзависимым сахарным диабетом.

Глюкагон в плазме

Содержание глюкагона в плазме у взрослых в норме — 60—200 пг/мл.

Глюкагон — полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Он имеет короткий период полураспада (несколько минут) и является функциональным антагонистом инсулина. При сахарном диабете сочетанность действий этих гормонов проявляется тем, что недостаток инсулина сопровождается избытком глюкагона, который, собственно, и является причиной гипергликемии. Особенно хорошо это можно видеть на примере лечения инсулин-зависимого сахарного диабета, т.е. 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.

Значительное увеличение концентрации глюкагона в крови является признаком глюкагономы — опухоли α -клеток. Глюкагономы обычно развиваются из синтезирующих глюкагон α -клеток островков Лангерганса. Почти во всех случаях нарушается толерантность к глюкозе и развивается сахарный диабет. Диагностика заболевания основана на обнаружении в плазме крови очень высокой концентрации глюкагона.

Соматостатин в плазме

Содержание соматостатина в плазме у взрослых в норме — 10—25 нг/л, чувствительность РИА — 10 нг/л.

Соматостатин представляет собой мономерную цепь из 13 аминокислотных остатков с молекулярной массой 1600 дальтон. Он секретируется D-клетками островков поджелудочной железы, период полураспада — около 20 мин. В клинической практике определение концентрации соматостатина используется главным образом для диагностики опухоли поджелудочной железы — соматостатиномы, а также в комплексной оценке нарушений секреции СТГ. Соматостатинома, как правило, — опухоль D-клеток островков Лангерганса, секретирующая избыточное количество соматостатина.

Клиническая картина заболевания складывается из симптомов сахарного диабета, диареи, гипохлоридрии, анемии. В крови выявляется повышенное содержание соматостатина.

Панкреатический пептид (ПП) в сыворотке

Содержание панкреатического пептида в сыворотке в норме: 20—29 лет — $12,9 \pm 1,0$ пмоль/л; 30—39 лет — $27,4 \pm 2,9$; 40—49 лет — $39,3 \pm 3,1$ пмоль/л; 50—59 лет — $43,1 \pm 6,7$ пмоль/л; 60—69 лет — $49,3 \pm 6,7$ пмоль/л [Floyd J., 1980].

Мол. масса ПП — 4200 дальтон. Период полураспада ПП в крови составляет 4,5—6,8 мин [Ткачева Г.А. и др., 1983]. Более 90 % ПП обнаруживается в поджелудочной железе. Концентрация ПП в плазме крови резко повышается после приема пищи и гипогликемии, вызванной введением инсулина. Метаболизм ПП происходит главным образом в печени и почках. Основная роль ПП в организме — регуляция скорости и количества экзокринной секреции поджелудочной железы и желчи. Стимуляция β -адренергических рецепторов способствует высвобождению ПП, а стимуляция α -адренергических рецепторов подавляет этот процесс. Атропин блокирует высвобождение ПП. При сахарном диабете в стадии декомпенсации уровень ПП в крови повышается, а при компенсации углеводного обмена концентрация его в крови нормализуется. Опухоль, исходящая из F-клеток поджелудочной железы, секретирует панкреатический пептид. Повышение уровня ПП выявляется при доброкачественных и злокачественных опухолях, исходящих из островков поджелудочной железы (ВИПома, инсулинома), а также при карциноидном синдроме (более подробно см. «Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта»). Однако у больных с аденокарциномой поджелудочной железы, бронхов, желудка, кишечника, прямой кишки и молочных желез содержание ПП в крови остается в пределах нормы [Adrian T. et al., 1978]. Наиболее высокое увеличение его концентрации выявляют при ПП-оме. В редких случаях концентрация ПП в крови повышается настолько, что у больного может наблюдаться синдром «панкреатической холеры».

Рецепторы к инсулину

Рецепторы инсулина — это молекулы плазматических мембран клеток, способные узнавать инсулин, вступать с ним во взаимодействие и передавать соответствующую информацию внутриклеточным компонентам, ответственным за биологическое действие гормона. Рецепторы инсулина локализованы на внешней поверхности клеточной мембраны. Первым этапом действия инсулинрецепторного комплекса является снижение активности аденилатциклазы, а все последующие влияния связаны с уменьшением содержания внутриклеточного цАМФ. Во всех изученных тканях рецепторы инсулина обладают одинаковой специфичностью связывания. В клинических исследованиях изучение рецепторов к инсулину проводится на моноцитах крови. Изменения в инсулиновых рецепторах моноцитов отражают состояние инсулинового рецепторного аппарата в наиболее важных тканях-мишенях, в частности печеночной и жировой. Любые изменения количества рецепторов на моноцитах характерны для всех тканей организма. У лиц с ожирением, у больных сахарным диабетом, резистентных к инсулину, выявляется снижение количества рецепторов к инсулину на моноцитах крови.

ИНКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А. Pearse (1969) сформулировал теорию о наличии в организме функционально активной системы клеток нейроэктодермального происхождения — APUD-системы (от amine content, precursor uptake, decarboxylation — содержание аминов, поглощение предшественников и декарбоксилирование). Характерными свойствами этой системы являются способность к поглощению и накоплению предшественников биогенных аминов, последующее ее декарбоксилирование, в результате чего образуются биологически активные вещества и полипептидные гормоны (гастрин, секретин, вазоактивный интестинальный полипептид и др.). Клетки APUD-системы встречаются во многих тканях желудочно-кишечного тракта, параганглиях, различных эндокринных органах (гипоталамус, гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы и др.). Эти клетки секретируют полипептидные гормоны и биологически активные пептиды, которые выполняют функцию как гормона, так и нейромедиатора, а некоторые гормоны (например, соматостатин) могут выполнять обе эти функции. APUD-система в организме человека осуществляет эндокринную, нейроэндокринную и паракринную функции.

Согласно классификации, предложенной E. Solcia и соавт. (1978), различают следующие клетки органов пищеварения, секретирующие специфические полипептидные гормоны:

- Р — секретируют бомбезиноподобный пептид;
- ЕС — выделяют вещество Р, мотилин, серотонин;
- D — выделяют соматостатин;
- D₁ — секретируют вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП);
- F — секретируют панкреатический полипептид;
- А — выделяют глюкагон;
- В — секретируют инсулин;
- G — выделяют гастрин, энкефалин;
- S — выделяют секретин;
- I — секретируют холецистокинин;
- К — выделяют желудочный ингибиторный пептид (ЖИП);
- N — секретируют нейротензин;
- L — выделяют глюкагоноподобный пептид (ГПП);
- X и ECL — функции этих двух типов клеток неизвестны.

Эти гормоны синтезируются в специализированных клетках пищеварительной системы. Поверхность клетки, обращенная в просвет пищеварительного тракта, содержит рецепторы, которые принимают сигналы, вызываемые определенными составными частями пищи. Эти сигналы с помощью цАМФ передаются на систему синтеза гормонов. Синтезирующиеся гормоны через противоположный полюс клетки выводятся в кровь и разносятся к клеткам-мишеням, где вызывают соответствующий биологический эффект или оказывают паракринное действие.

Опухоли, развивающиеся из клеток APUD-системы, называют апудомами. Многие эндокринные синдромы (карциноидный синдром, гипогликемия, синдром Иценко—Кушинга, Золлингера—Эллисона, множественные эндокринные неоплазии I, II и III типов) обусловлены наличием апудом. В данном разделе мы будем рассматривать только опухоли желудочно-кишечного тракта. В последнее время вместо более широкого термина «АПУДомы» в клинической литературе для обозначения эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта стал употребляться термин «гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли» (ГЭПЭО).

В результате многочисленных клинических и фундаментальных исследований в настоящее время описано около 19 типов ГЭПЭО и более 40 продуктов их секреции [Delkore R., Friesen S.R., 1994]. Большинству опухолей свойственна мультигормональная секреция, но развитие клинической картины эндокринного синдрома определяется преобладанием выработки какого-то гормона [Beguey C. et al., 1994].

Исследование гормонов, характеризующих функцию инкреторного аппарата желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, играет важную роль в диагностике гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей. Основными ГЭПЭО являются инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, опухоли, обуславливающие развитие карциноидного синдрома и гормонально неактивные эндокринные опухоли. Под гормонально неактивными ГЭПЭО подразумевают опухоли, происходящие из эндокринных клеток, но лишенные способности секретировать тот или иной гормон. В табл. 9.53 представлена классификация ГЭПЭО [Trautmann M.E. et al., 1993].

Лабораторная диагностика нарушений инкреторной функции желудочно-кишечного тракта и тем самым ГЭПЭО основана на определении следующих гормонов, продуцируемых клетками этой системы:

- гастрин в плазме;
- секретин в плазме;
- вазоактивного интестинального полипептида в плазме;
- серотонина в сыворотке;
- гистамина в сыворотке;
- инсулина в сыворотке;
- глюкагона в сыворотке;
- соматостатина в сыворотке.

В этом разделе мы рассмотрим клиническое значение исследования некоторых из них, другие (инсулин, глюкагон, соматостатин) — изложены в разделе «Инкреторная функция поджелудочной железы».

Помимо исследования уровня гормонов желудочно-кишечного тракта, важное клиническое значение имеют фармакологические пробы, которые позволяют дифференцировать неспецифические повышения уровня гормонов в крови.

Т а б л и ц а 9.53. Классификация гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация опухоли	Секретируемый гормон	Частота злокачественности, %
Инсулинома	Гипогликемия натощак	Поджелудочная железа	Инсулин	< 5
Гастронома (синдром Золин-гера—Эллисона)	Гиперсекреция НСІ, рецидивирующие язвы, понос	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	> 90
ВИПома (синдром Вернера—Моррисона)	Водная диарея, гипокалиемия, гипопаратгирдия	Поджелудочная железа, симпатический ствол	ВИП*, ГисИзП, секретин	> 75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема, сахарный диабет	Поджелудочная железа	Глюкагон	> 50
Карциноид	Приливы, диарея, абдоминалгии, бронхоконстрикция	Тонкая кишка	Серотонин, гистамин, простагландины	100
Функционально-неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствуют	> 90

*ВИП — вазоинтестинальный пептид; ГисИзП — гистидин-изолейциновый пептид.

Гастрин в плазме

Содержание гастрина в плазме в норме у взрослых — менее 100 пг/мл; в среднем 14,5—47,5 пг/мл.

Гастрин образуется в G-клетках антральной части желудка и, кроме того, в небольшом количестве синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки. Это кислый полипептид, состоящий из 17 аминокислотных остатков. Гастрин стимулирует секрецию НСІ и желудочную секрецию, прежде всего он усиливает стимулирующее действие холецистокинина на секрецию ферментов; стимуляция секреции воды и электролитов незначительна. Колебания уровня гастрина в крови подчиняются суточному ритму: наименьшие его значения в период от 3 до 7 ч утра, наивысшие — в дневное время или в связи с приемом пищи. Базальный уровень секреции НСІ в желудке обратно пропорционален уровню гастрина в крови. Повышение уровня гастрина в крови у пожилых людей скорее всего может указывать на уменьшение выработки НСІ, чем на атрофический гастрит. Период полураспада гастрина — около 8 мин. Из крови он выводится почками, где после фильтрации и резорбции расщепляется. Наибольшее клиническое значение определение уровня гастрина в крови имеет для диагностики синдрома Золин-гера—Эллисона, при котором он повышается в крови до 300—350 000 пг/мл. Повышение уровня гастрина в крови может быть выявлено у больных с пернициозной анемией (130—2300 пг/мл), раком желудка, атрофическим гастритом, ХПН. Для дифференциальной диагностики патологии, вызывающей повышение гастрина в крови, используется определение гастрина после его стимуляции введением хлорида кальция. Хлорид кальция вводят внутривенно капельно из расчета 15 мг/кг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 4 ч. Пробы крови берут натощак и через 1, 2, 3 и 4 ч после введения кальция хлорида. При синдроме Золин-гера—Эллисона содержание гастрина в пробах крови превышает 450 пг/мл, а у больных с атрофическим гастритом, пернициозной анемией его уровень снижается [Тиц У., 1986].

Снижение уровня гастрина в крови выявляют у больных после гастрэктомии, при гипотиреозе.

Секретин в плазме

Содержание секретина в плазме в норме — 29—45 пг/мл.

Секретин синтезируется в S-клетках желудка (дно и антрум), двенадцатиперстной кишки (наибольшее количество) и тощей кишки. Сильнейшим стимулом к высвобождению секретина является увеличение концентрации H^+ . Секретин стимулирует синтез и секрецию

HCO_3^- , который, выходя в просвет двенадцатиперстной кишки, нейтрализует H^+ . Снижение концентрации H^+ ингибирует синтез и высвобождение секретина. Главным местом действия секретина являются клетки выводных протоков поджелудочной железы. Если рН дуоденального содержимого становится выше 4,5, то стимуляции секреции поджелудочной железы секретин не отмечается. В желудке секретин стимулирует секрецию пепсина и функцию пилорического сфинктера, ингибирует секрецию гастрина, вызванную кислотами, прекращает секрецию гастрина под влиянием пищи и ингибирует подвижность желудка. В эндокринном аппарате поджелудочной железы он стимулирует секрецию инсулина и ингибирует выделение глюкагона. В печени секретин активирует образование желчи и сокращение желчного пузыря, вызываемое холецистокинином. В дуоденальных железах (бруннеровых) он стимулирует секрецию воды и бикарбонатов. Он ингибирует подвижность тонкой кишки и резорбцию воды и Na^+ . Из организма секретин выводится главным образом почками.

В клинической практике определение секретина в крови необходимо для диагностики синдрома Вернера—Моррисона. Его уровень может быть значительно повышен у больных, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Для проведения дифференциальной диагностики между этими заболеваниями иногда используют пробу с секретинном. Введение больному секретина при синдроме Вернера—Моррисона вызывает увеличение содержания гастрина в крови, тогда как уровень гастрина в крови здоровых людей и больных язвенной болезнью снижается.

Вазоактивный интестинальный полипептид в плазме

Содержание вазоактивного интестинального полипептида в плазме в норме — 20—53 пг/мл.

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) относится к группе интестинальных гормонов. Он состоит из 28 аминокислотных остатков и химически схож с глюкагоном. ВИП обнаруживается в клетках по всей длине тонкого кишечника. Характеризуется выраженным сосудорасширяющим и гипотензивным действием. В пищеварительной системе ВИП ингибирует секрецию HCl , вызванную гастрином или гистамином; ингибирует секрецию пепсина и способствует релаксации мускулатуры желудка. Он также стимулирует секрецию воды и электролитов в поджелудочной железе и образование желчи. Концентрация его в спинномозговой жидкости в 10 раз выше, чем в плазме. Определение содержания ВИП в плазме имеет важное значение для диагностики синдрома панкреатической холеры (синдром Вернера—Моррисона; WDHA-синдром: водянистая диарея, гипогликемия, ахлоргидрия). Синдром Вернера—Моррисона характеризуется угрожающей жизни диареей, достигающей 10 л в день, со всеми связанными с ней электролитными нарушениями. Развитие указанной клинической картины обусловлено гиперсекрецией ВИП и гистидин-изолейцинового пептида гастроэнтеропанкреатическими эндокринными опухолями или ганглионейробластомой. Наиболее часто синдром Вернера—Моррисона вызывают опухоли, локализованные в поджелудочной железе и продуцирующие большое количество ВИП (в десятки раз выше нормы). Около 25 % таких опухолей располагается вне поджелудочной железы и имеет морфологические черты ганглионейробластомы [Гитель Е.П., Фадеев В.В., 1996]. Повышение уровня ВИП в плазме может быть выявлено при болезни Крона, однако степень повышения его значительно ниже (ВИП повышается примерно в 2 раза).

Серотонин в сыворотке

Содержание серотонина в сыворотке в норме у взрослых — 0,22—2,05 мкмоль/л (40—80 мкг/л).

Серотонин (окситриптами́н) — биогенный амин, содержащийся главным образом в тромбоцитах. В организме постоянно циркулирует до 10 мг серотонина. От 80 до 95 % общего его количества в организме синтезируется и хранится в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта. Серотонин образуется из триптофана в результате декарбоксилирования. В энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта 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, образуемый перечисленными источниками, влияет на эндокринные системы различными путями:

- непосредственным центральным действием в качестве медиатора, стимулирующего выделение соответствующего рилизинг- (или ингибирующего) фактора в гипоталамусе;
- непосредственным действием серотонина в качестве тканевого биологически активного вещества на гормональную функцию железы.

Серотонин вызывает агрегацию тромбоцитов и полимеризацию молекул фибрина, при тромбоцитопении способен нормализовать ретракцию кровяного сгустка. У больных с геморрагическим синдромом количество серотонина снижено, введение же серотонина таким больным способствует уменьшению кровоточивости. 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 [Симоненков А.П., 1992]. Серотонин головного мозга действует угнетающее на функции половой системы с участием эпифиза.

Наиболее изученным путем метаболизма серотонина является его превращение в 5-оксииндолуксусную кислоту под действием моноаминоксидазы. Таким путем в организме человека метаболизируется 20–52 % серотонина [Симоненков А.П., 1992].

В клинической практике определение серотонина в крови особенно информативно при карциномах желудка, кишечника или легких, когда его концентрация в крови повышается в 5–10 раз. У здоровых людей только 1 % триптофана используется для синтеза серотонина, в то время как у больных карциномой — 60 % триптофана. Повышенный синтез серотонина при опухоли приводит к снижению синтеза никотиновой кислоты и развитию симптомов, специфичных для авитаминоза РР (пеллагра). При этом наблюдается потеря массы тела, развиваются дерматиты, одышка и поражение клапанов сердца, диарея, глоссит и другие характерные признаки В₃-авитаминоза. В моче больных злокачественным карциномой выявляется большое количество продуктов метаболизма серотонина — 5-оксииндолуксусной и 5-оксииндолилацетуровой кислот. После радикального оперативного удаления карцинома уровень 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 желудочно-кишечного тракта.

Основные заболевания и состояния, при которых может изменяться концентрация серотонина в крови, представлены в табл. 9.54.

Т а б л и ц а 9.54. Заболевания и состояния, при которых изменяется концентрация серотонина

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Метастазы карциномы брюшной полости	Синдром Дауна
Медулярный рак щитовидной железы	Нелеченая фенилкетонурия
Демпинг-синдром	
Острая кишечная непроходимость	
Муковисцидоз	
Острый инфаркт миокарда	

Гистамин в сыворотке

Содержание гистамина в цельной крови в норме — 180–900 нмоль/л (20–100 мкг/л); в плазме — 250–350 нмоль/л (300–400 мкг/л).

Гистамин — биогенный амин, содержащийся 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, поэтому является медиатором гиперчувствительности немедленного типа. Все эти типы реакций сопровождаются увеличением концентрации гистамина, причем по величине повышения судят о степени выраженности анафилактических и аллергических реакций. Повышение уровня гистамина в крови выявляется при карциноидах желудка и тонкой кишки.

Синдром множественных эндокринных неоплазий

При оценке результатов исследования гормонов поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта важно помнить, что островково-клеточные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта могут быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН). При МЭН в патологический процесс могут быть вовлечены две эндокринные ткани и более.

Различают несколько групп множественных эндокринных неоплазий.

МЭН I — в патологический процесс могут быть вовлечены паращитовидные железы (гиперплазия или аденома), клетки островков поджелудочной железы (гастриномы, инсулиномы), передняя доля гипофиза, кора надпочечников, щитовидная железа.

МЭН IIa (синдром Сиппла) включает медуллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому, аденому или карциному паращитовидных желез.

МЭН IIб включает: медуллярную карциному щитовидной железы, аденому или карциному паращитовидных желез и нейромы слизистых оболочек, патологию мышц и скелета, нейропатию.

МЭН-III включает карциноид двенадцатиперстной кишки, феохромоцитому и гиперпаратиреоз.

МЭН I типа включает семейные формы гиперпаратиреоза, обусловленного аденомой или гиперплазией паращитовидных желез, а также аденомы островков поджелудочной железы с клиникой инсулиномы, гастриномы или ВИПомы и аденомы гипофиза с клиникой акромегалии, пролактиномы или синдрома Иценко—Кушинга. Гиперпаратиреоз встречается у 95 % больных, аденома гипофиза — у 65 %, аденома поджелудочной железы — у 80 %. Кора надпочечников (аденома, узелковая гиперплазия) поражается в 37 % случаев, заболевания щитовидной железы (аутоиммунный зоб, аутоиммунный тиреоидит и др.) выявлены у 18 % больных. У 65—80 % больных с МЭН I имеются ГЭПЭО, поэтому при симптомах ГЭПЭО как больные, так и их родственники должны быть целенаправленно обследованы для исключения гиперпаратиреоза и поражения гипофиза, так как ГЭПЭО может быть лишь частью синдрома.

Для МЭН IIa характерен медуллярный рак щитовидной железы, который возникает в молодом возрасте и в большинстве случаев бывает двусторонним, нередко метастазирует. Опухоль продуцирует КТ и гистаминазу. Она может секретировать также серотонин, АКТГ, ВИП с развитием соответствующих синдромов. Гиперпаратиреоз при МЭН IIa встречается примерно в половине случаев. Часто он обусловлен гиперплазией паращитовидных желез. Гиперкальциемия сопровождается образованием камней в почках. Феохромоцитомы проявляется у 30—60 % больных в 30—40-летнем возрасте, одинаково часто у мужчин и женщин. В 70 % случаев опухоли двусторонние, множественные. Они могут сочетаться с параганглиомой органа Цуккеркандля. Эти опухоли секретируют преимущественно адреналин.

Характерные для МЭН IIб множественные нейромы локализуются на конъюнктиве, слизистых оболочках практически всего желудочно-кишечного тракта. У больных с МЭН IIб прогноз наихудший.

Синдром МЭН III объединяет гиперпаратиреоз, феохромоцитому и карциноид двенадцатиперстной кишки. Диагноз подтверждается высоким уровнем серотонина в крови.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА

Органы гемопоэза составляют наибольший по объему и по своей активности орган человеческого организма, локализованный главным образом в костях. Примерно 20—30 % красного костного мозга приходится на эритропоэтическую ткань. У здорового человека число циркулирующих эритроцитов в крови составляет $25-30 \cdot 10^{12}$ клеток. Созревающие в течение 12 сут клетки эритрона претерпевают 11—12 делений. Продолжительность жизни эритроцитов 120 сут; ежедневно в организме взрослого человека вырабатывается и разрушается $2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов.

Функционирование костного мозга как органа, обеспечивающего постоянство уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови, зависит от многих факторов, среди которых основная роль принадлежит наличию и концентрации витамина B_{12} и фолиевой кислоты, железа для синтеза гемоглобина, а также регуляции специфическими (цитокины — интерлейкин 3, эритропоэтин) и неспецифическими (андрогены) гормонами. Центральная роль в гормональной регуляции эритропоэза принадлежит эритропоэтину.

Эритропоэтин в сыворотке

Содержание эритропоэтина в сыворотке в норме у мужчин — 5,6—28,9 Ед/л, у женщин — 8,0—30,0 Ед/л.

Эритропоэтин — почечный гормон, контролирующий и регулирующий эритропоэз. Активный эритропоэтин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 51 000. Примерно 90 % эритропоэтина синтезируется в клетках капилляров почечных клубочков и до 10 % продуцируется клетками 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. Уровень эритропоэтина в крови повышается у беременных. Период полувыведения эритропоэтина составляет 69 ч. Синтез гормона регулируется вегетативной нервной системой (симпатические нервы активируют его выработку, а парасимпатические — угнетают) и рядом гормонов. СТГ, АКТГ, пролактин, тироксин, глюкокортикоиды 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 или пролиферацию.

Определение содержания эритропоэтина в крови имеет важное значение для дифференциальной диагностики между первичной (истинной) и вторичной полицитемией. При первичной полицитемии уровень эритропоэтина снижен, в то время как при вторичной — повышен.

При анемии, развившейся при онкологических и гематологических заболеваниях, когда больные получают массивную цитостатическую терапию, уровень эритропоэтина в крови снижается. Снижение эритропоэтина может быть выявлено у больных с анемией на фоне хронических воспалительных заболеваний, после обширных хирургических вмешательств. Нередко содержание эритропоэтина в крови может быть снижено у пациентов с ревматоидным артритом.

Снижение содержания эритропоэтина в крови выявляют у 95—98 % пациентов с ХПН, находящихся на программном гемодиализе. Вследствие недостатка гормона у больных развивается выраженная нормохромная анемия, уровень гемоглобина в крови снижается до 80—50 г/л. Таким больным показано лечение препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Эритропоэтин назначают при наличии симптомов анемии как больным, еще не нуждающимся в гемодиализе, так и на поздних стадиях ХПН. Больные с исходным уровнем гематокрита больше 30 % хуже поддаются лечению. Эффективность терапии снижается при дефиците железа.

Повышение уровня эритропоэтина в крови выявляется при различных видах анемий, включая апластическую, при хронических обструктивных заболеваниях легких, эритропоэтинпродуцирующих опухолях (гемангиобластомы мозжечка, феохромоцитомы, опухоли почки), поликистозе почек, отторжении почечного трансплантата.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Изменение условий окружающей среды в худшую сторону, старение нации ведет к росту числа врожденных и генетических заболеваний. Это ставит перед лабораторной диагностикой задачи создания скрининг-программ для пре- и постнатальной диагностики этих болезней. В настоящее время разработаны программы пренатальной диагностики синдрома Дауна, дефектов нервной трубки. Программы постнатального скрининга включают в себя раннюю диагностику врожденного адреногенитального синдрома, гипотиреоза, муковисцидоза, фенилкетонурии, галактоземии, которые и будут рассмотрены в этом разделе. На повестке дня — введение селективного скрининга на сахарный диабет, гемофилию, геморрагические диатезы, гиперхолестеринемию.

Пренатальная диагностика врожденных заболеваний

Альфа-фетопротеин (АФП) и свободный хорионический гонадотропин (ХГ) в сыворотке (тест на врожденные пороки развития ЦНС)

Пренатальная профилактика пороков развития и хромосомных болезней человека, наиболее частой из которых является синдром Дауна, весьма актуальна, так как суммарная частота этих патологических состояний в популяции новорожденных достигает 5—6 %. Наличие у плода пороков развития ЦНС (анэнцефалия, энцефалоцеле, spina bifida) или пороков передней брюшной стенки сопровождается значительным повышением концентрации АФП в крови матери во II триместре беременности [Вахарловский В.Г. и др., 1995]. В крови женщин, беременных плодом с синдромом Дауна, средний уровень АФП во II триместре беременности понижен, а средний уровень ХГ повышен. На основании этого исследование сыворотки беременных женщин на АФП и ХГ используется в качестве метода массового пренатального обследования матерей, с помощью которого можно сформировать среди женщин группу высокого риска по наличию у плода перечисленных пороков развития или синдрома Дауна [Золотухина Т.В., Костюк Э.В., 1994]. Содержание АФП и свободного ХГ в сыворотке при различных сроках беременности в норме представлено в табл. 9.55.

Т а б л и ц а 9.55. Содержания АФП и свободного ХГ в сыворотке в норме

Сроки беременности, нед	АФП, МЕ/мл	ХГ, МЕ/мл
13—14	20,0	67,2
15—16	30,8	30,0
17—18	39,4	25,6
19—20	51,0	19,7
21—22	66,7	18,8
23—24	90,4	17,4

При получении стойких отклонений от нормальных уровней сывороточных АФП и/или ХГ следует, насколько возможно, проанализировать имеющиеся данные о течении беременности и состоянии плода. Довольно часто (более чем в 80 % случаев всех отклонений) причиной отклонений уровней АФП бывают акушерские осложнения во время беременности. Особое внимание следует обращать на беременных женщин, у которых при повторном исследовании маркеров имеется стойкое снижение (или находящееся на нижней границе нормы) значений АФП при одновременном стойком повышении значений ХГ. Беременные женщины с такими отклонениями сывороточных маркеров относятся к группе высокого риска (по синдрому Дауна).

Основные наследственные заболевания, при которых изменяются концентрации АФП в крови, представлены в табл. 9.56.

Т а б л и ц а 9.56. Наследственные заболевания, сопровождающиеся изменением концентрации АФП

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Пороки развития нервного канала плода Гидроцефалия плода Врожденная атрезия пищевода Тетрада Фалло Липоидный нефроз плода	Синдром Дауна

Постнатальная диагностика врожденных заболеваний

Неонатальный тиреотропный гормон — hTSH (тест на врожденный гипотиреоз)

Врожденный гипотиреоз может быть обусловлен аплазией или гипоплазией щитовидной железы у новорожденных, дефицитом ферментов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов, а также приемом струмогенов, дефицитом или избытком йода во время внутриутробного развития. Причиной может быть и действие радионуклидов йода, так как с 10—12 нед внутриутробного развития щитовидная железа плода начинает накапливать радиоактивный йод. Клинические проявления врожденного гипотиреоза: большая масса тела новорожденного; отечность кистей, стоп, лица, плотная кожа; гипотермия; слабый сосательный рефлекс; интенсивная прибавка массы тела.

Содержание неонатального тиреотропного гормона в крови в норме представлены в табл. 9.57.

Т а б л и ц а 9.57. Содержание неонатального тиреотропного гормона в крови в норме

Возраст	hTSH, мЕд/л
Новорожденные	< 20,0
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 врожденный гипотиреоз определение ТТГ проводят на 4—5-й день после рождения. Повышение уровня ТТГ является показанием к лечению тиреоидными гормонами. Лечение начинают не позднее 5—17 дней после рождения.

Если гипотиреоз сочетается с хронической недостаточностью коры надпочечников, необходимы коррекция состояния кортикостероидами и осторожный подбор доз тиреоидных гормонов во избежание надпочечникового криза.

Неонатальный 17- α -гидроксипрогестерон — 17-ОНР (тест на врожденный адреногенитальный синдром)

При подозрении на врожденный адреногенитальный синдром исследуют кровь из пуповины или кровь, взятую в ближайшие 3 дня после рождения. Содержания неонатального 17- α -гидроксипрогестерона в крови в норме приведено в табл. 9.58.

Врожденная гиперплазия надпочечников, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы, сопровождается повышением 17- α -гидроксипрогестерона в крови до 40—220 нг/мл, при дефиците 11- β -гидроксилазы повышение менее выражено. Более подробно о диагностике адреногенитального синдрома см. в разделе «Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы».

Т а б л и ц а 9.58. Содержание неонатального 17- α -гидроксипрогестерона в крови в норме

Возраст	Уровень 17-ОНР, нг/мл
Кровь из пуповины	9—50
Недоношенные	0,26—5,68
Новорожденные первые 3 дня	0,07—0,77

Неонатальный иммунореактивный трипсин — ИРТ (тест на врожденный муковисцидоз)

Кистозный фиброз поджелудочной железы (муковисцидоз) является довольно распространенным заболеванием детей младшего возраста и крайне редко регистрируется у подростков и молодых людей. В настоящее время существует точка зрения о врожденном генезе этого заболевания. Муковисцидоз представляет собой наследственную болезнь у детей европеоидной популяции, чаще всего заканчивающуюся летально. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу с распространенностью 1 на 1500—2500 новорожденных, причем 1 из 20 гетерозиготен по этому заболеванию. 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 число больных достигают зрелого возраста. Средняя продолжительность выживаемости 25 лет назад составляла всего 1 год, в настоящее время 50 % больных могут дожить до 25 лет [Браунвальд Е., 1993]. Сейчас основным методом ранней постнатальной диагностики муковисцидоза является определение уровня трипсина в сыворотке крови новорожденных. Содержание иммунореактивного трипсина в сыворотке в норме приведено в табл. 9.59.

Т а б л и ц а 9.59. Содержание иммунореактивного трипсина в сыворотке в норме [Тич Н., 1997]

Возраст	Величины ИРТ, 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 уровня трипсина в сыворотке новорожденных в первые несколько недель после рождения свидетельствует о наличии у ребенка врожденного муковисцидоза, в связи с чем определение этого показателя является эффективным критерием при проведении скрининговых исследований. Однако по мере прогрессирования болезни и развития истинной недостаточности поджелудочной железы уровень трипсина в сыворотке снижается.

Исследование крови на фенилкетонемиию

Содержание фенилкетонов в крови в норме у детей — до 0,56 ммоль/л.

Исследование крови на фенилкетонемиию — метод диагностики врожденных аномалий обмена фенилаланина. Нарушение метаболизма аминокислоты фенилаланина относится к весьма распространенным видам врожденных пороков метаболизма. Большое значение имеет ранняя диагностика этого заболевания, так как длительное существование фенилкетонемии приводит к нарушению умственного развития ребенка. Принятие своевременных мер позволяет улучшить состояние больного.

Уровень фенилкетонов в крови повышается при олигофрении, слабоумии.

Исследование крови на галактоземию

Содержание галактозы в крови детей в норме — до 0,56 ммоль/л.

Исследование крови на галактоземию используется для диагностики нарушений углеводного обмена — идиопатических врожденных аномалий обмена веществ, к которым относится отсутствие превращения галактозы в глюкозу. Это врожденный метаболический порок грудного возраста, когда особенно важна утилизация галактозы, являющейся составной частью лактозы. В крови при этой патологии отмечаются гипергалактоземия и гипогликемия. Галактоза выводится с мочой. Постоянным осложнением данного заболевания вследствие высокого содержания галактозы в крови является отложение галактитола в хрусталике глаза. Он образуется в хрусталике из галактозы под влиянием фермента альдоредуктазы. В дальнейшем галактитол не вступает в обменные процессы и не вымывается из ткани, поэтому в месте его накопления образуется катаракта.

Уровень галактозы в крови **повышается** при заболеваниях печени, гипертиреозе, нарушении пищеварения, галактоземии, галактозном диабете, идиопатической галактозурии.

Глава 10

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Еще лет 20 назад понятие «реологические свойства крови» было известно лишь немногим отечественным клиницистам. В настоящее время трудно найти пример патологического процесса, в патогенезе которого не нашлось бы места характеристике реологических нарушений. С одной стороны, это может свидетельствовать о важной роли изменений реологических свойств крови в расстройствах гемодинамики, с другой — о несколько поверхностном суждении в оценке этих изменений. Творческое общение с клиницистами самых разных специальностей — хирургами, терапевтами, реаниматологами, анестезиологами, уделяющими пристальное внимание проблемам микрогемодиализации и гемореологии, свидетельствует о том, что нередко возникают затруднения при ответе на такой вопрос: «Почему, употребляя слово «свойства» во множественном числе, подразумевают только одну вязкость?!» Целый набор всевозможных вязкостей, таких как кажущаяся, сдвиговая, кессоновская, кинематическая, динамическая и др., ставит в тупик даже исследователей, достаточно искушенных в терминологической путанице, к сожалению, пока еще встречающейся в медицинской литературе.

Вероятно, клиницистам не всегда просто преодолеть определенный математический барьер, лежащий на пути к изучению глубинных механизмов гемореологических сдвигов. Вместе с тем важность знания реологических нарушений обуславливает конкретную задачу, стоящую перед врачом, — уметь правильно истолковать результаты вискозиметрии и принять соответствующее решение о проведении лечебных мероприятий. Это невозможно сделать без понимания основ классической реологии. Поэтому целесообразно, несмотря на наличие большого количества литературы, изложить основные понятия реологии и гемореологии. При этом полезно сделать уклон в сторону феноменологического толкования понятий реологии, но так, чтобы сущность обсуждаемых явлений не стала жертвой простоты изложения.

Искренне желая быть понятыми, авторы считают важным уже в самом начале оговорить, какой смысл вкладывается в то или иное понятие или термин. В то же время выбор фактов и идей, освещаемых в данной главе, обусловлен в большей степени стремлением увязать описываемые явления с приводимой в последующих разделах практической оценкой конкретных гемореологических параметров, чем стремлением возможно полнее охватить существующие теоретические положения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ И ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ

Течение — это необратимая и постоянно нарастающая деформация среды. Под средой при этом понимается совокупность материальных частиц любой природы. Применительно к гемореологии под средой понимают цельную кровь, ее плазму и сыворотку. **Деформация (формоизменение)** — это обусловленное действием внешних сил смещение частиц материального тела относительно друг друга, при котором среда, испытывающая эту деформацию, не утрачивает своей непрерывности. Способность деформироваться под воздействием внешних сил является свойством, присущим всем средам. Принято различать упругие (или обратимые) деформации, остаточные (или необратимые — пластические), деформации растяжения, сжатия, сдвига, кручения и изгиба. Примером упругой деформации является восстановление первоначальной формы резинового мяча после его сжатия. Иллюстрацией пластической деформации может служить изменение формы пластилинового шарика после воздействия на него нагрузки. Для того чтобы лучше пояснить сущность понятия деформации, рассмотрим так называемый простой сдвиг (рис. 10.1).

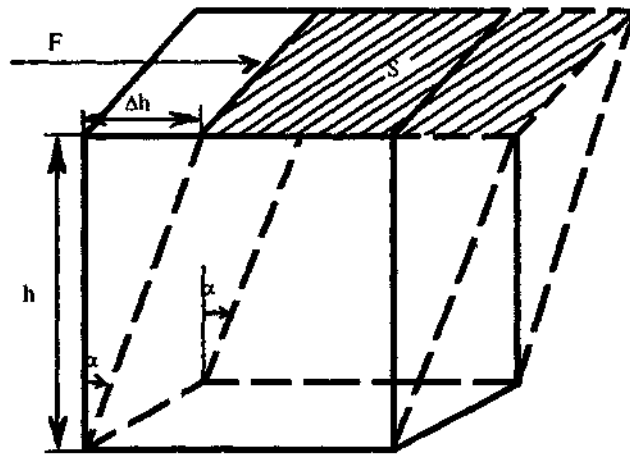


Рис. 10.1. Простой сдвиг (пояснение понятия «деформация»)
 α — угол перекося; остальные пояснения — в тексте.

В данном случае мерой изменения начальной формы жидкого параллелепипеда, изображенного на рисунке, служит степень его перекося, возникающего под действием внешней сдвигающей силы F . Перекося происходит с определенной скоростью смещения верхней грани параллелепипеда по отношению к нижней. Эта скорость (V) равна

$$V = \frac{\Delta h}{\Delta t}, \quad (1)$$

где V — скорость смещения (сдвига) верхней грани; Δh — абсолютная величина.

Скорость сдвига при неизменной сдвигающей силе F прямо пропорциональна высоте параллелепипеда h и обратно пропорциональна площади его грани S , т.е.

$$V \sim \frac{h \cdot F}{S}, \quad (2)$$

Разделив обе части уравнения (2) на h и введя коэффициент пропорциональности, получим:

$$\frac{V}{h} = \omega \cdot \frac{F}{S}, \quad (3)$$

где ω — текучесть (величина, обратная сдвиговой вязкости).

Эта простая выкладка совпадает с гипотезой, изложенной И. Ньютоном еще в 1687 г. Суть ее заключается в том, что силы внутреннего трения между частицами жидкости прямо пропорциональны относительной скорости движения слоев жидкости и площади поверхности их соприкосновения. В математической форме гипотеза Ньютона имеет следующий вид:

$$F = \eta \cdot S \cdot \frac{\Delta V}{\Delta r}, \quad (4)$$

где F — сила внутреннего трения; η — коэффициент внутреннего трения, или динамический коэффициент вязкости; S — площадь поверхности соприкосновения слоев; $\Delta V/\Delta r$ — градиент скорости (ΔV — разность скоростей соседних слоев, Δr — расстояние между этими слоями).

Нетрудно заметить, что определение **сдвиговая** перед словом «вязкость» в первом случае подчеркивает то, что речь идет о *сдвиге* в жидком параллелепипеде, а во втором случае прилагательное **динамическая** характеризует *условие* проявления вязкости: динамику — *движение*. Важно подчеркнуть, что именно внешние силы являются причиной движения, а деформация — результатом движения. Отсюда следует, что вязкость как свойство, присущее всем жидкостям, проявляется лишь в движущейся жидкости и только тогда, когда имеется относительное перемещение соседних слоев жидкости.

Подставив значение коэффициента сдвиговой вязкости $\eta = 1/\omega$ в уравнение (3) и обозначив величину $\Delta V/\Delta t$ как $\dot{\gamma}$, получим:

$$\dot{\gamma} = \frac{1}{\eta} \cdot \frac{F}{S} \quad (5)$$

Заметим, что величина $\Delta V/\Delta t$ в уравнении (4) соответствует величине V/h в уравнении (3). Разделив обе части уравнения (4) на S , получим соотношение, тождественное уравнению (5):

$$\frac{F}{S} = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad (6)$$

Величина F/S , характеризующая силу, отнесенную к площади, на которую она действует, называется напряжением сдвига (или сдвигающим напряжением) и обозначается τ .

Отметим также, что точка в обозначении $\dot{\gamma}$ в соответствии с принятыми в реологии обозначениями указывает на то, что этот параметр отнесен ко времени. Таким образом, мы рассмотрели понятие «динамический коэффициент вязкости» (коэффициент сдвиговой вязкости, коэффициент внутреннего трения, ньютоновский коэффициент вязкости или просто вязкость). Он определяется по формуле:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (7)$$

и численно равен силе трения, возникающей на единичной площадке при единичном градиенте скорости.

Основным фактором, определяющим вязкость жидкости, является ее природа. Другими словами, вязкость — фундаментальное свойство жидкости, такое же, как ее плотность. Кстати, в инженерной практике часто используется так называемый кинематический коэффициент вязкости:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (8)$$

где ρ — плотность жидкости. Размерность кинематического коэффициента вязкости в системе СИ:

$$\nu = \frac{\text{м}^2}{\text{с}}$$

Вторым реологическим свойством является упругость, которая характеризует упругую деформацию тел. Исследуя упругие свойства различных материалов, английский физик Гук установил закон идеальной упругости, который отражает линейную связь между напряжением и упругой деформацией вещества и описывается зависимостью вида:

$$\tau = E \cdot \dot{\gamma} \quad (9)$$

где E — модуль упругости, или модуль Юнга; $\dot{\gamma}$ — величина, характеризующая перекося в случае, если параллелепипед (см. рис. 10.1) упругий, численно равная

$$\dot{\gamma} = \frac{\Delta h}{h} = \text{tg } \alpha \quad (9)$$

Сравнение формул (7) и (9) позволяет заметить принципиальную разницу между жидкостью, подчиняющейся закону Ньютона, и упругим телом, подчиняющимся закону Гука. В жидкости приложенное к ней неизменное во времени напряжение вызывает постоянную скорость деформации $\dot{\gamma}$, деформация при этом может увеличиваться до бесконечности. В упругом же теле нарастание напряжения ведет к увеличению абсолютной величины деформации (γ), а при устранении напряжения тело восстанавливает первоначальную форму. В жидкости деформация остается такой, какой она стала к моменту прекращения действия напряжений. Пользуясь этими отличиями, нетрудно сформулировать понятие «течение» как деформацию, которая под действием напряжения возрастает непрерывно и необратимо.

Третьим реологическим свойством является пластичность. Если представить, что параллелепипед (см. рис. 10.1) состоит из пластичного материала, то при увеличении сдвигающего

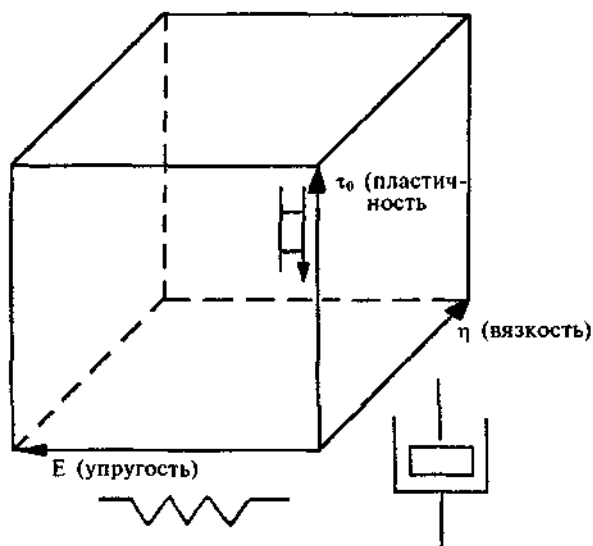


Рис. 10.2. Трехмерная модель реологических свойств реального тела.

напряжения τ до определенного значения параллелепипед будет деформироваться прямо пропорционально нагрузке, однако с определенного значения $\tau = \tau_0$, называемого пределом текучести, нарастание деформации будет происходить без увеличения напряжения сдвига — начнется пластическое течение.

Описанные три реологических свойства (вязкость, упругость, пластичность) являются основными. В соответствии с ними существуют и теории — упругости, вязкости и пластичности.

Прежде чем перейти к формулировке понятия реологии как науки, представляется методически оправданным привести две ее основные аксиомы в соответствии с классическими представлениями, приведенными М. Reiner (1963).

Первая аксиома реологии. Под действием всестороннего, равномерного (изотропного) давления все материалы ведут себя одинаково — как идеально упругие тела. При этом плотность вещества увеличивается без изменения формы. Так, равномерно сдавливая предмет в форме шара, мы получим в результате тот же шар с той лишь разницей, что линейные размеры его уменьшатся, а плотность увеличится. При прекращении давления диаметр и плотность шара полностью восстановятся. Отсюда следует важнейшее положение реологии: различия в реологических свойствах проявляются только при деформации, изменяющей форму тела, — деформации формоизменения.

Вторая аксиома реологии. Любой существующий в природе материал обладает всеми реологическими свойствами, хотя и в различной степени. Таким образом, с точки зрения реологии, — все течет. Между тем верно и то, что все — твердое.

Степень выраженности отдельных реологических свойств конкретного материала зависит от условий, при которых возникают деформации, и от особенностей деформирующего воздействия. Например, резина, эластичная при комнатной температуре, становится хрупкой при низкой температуре. Очевидно, что абсолютно упругие, абсолютно вязкие и абсолютно пластичные тела (вещества, среды) не имеют соответствующих аналогов в природе. Эти идеальные тела наделены лишь одним реологическим параметром — коэффициентом вязкости, модулем упругости или пределом текучести. Реальное же вещество всегда обладает спектром свойств и должно отображаться по меньшей мере трехмерной моделью (рис. 10.2).

Теперь можно дать определение реологии. *Реология — это наука о течениях и деформациях, рассматривающая механическое поведение различных материалов, проявляющих в процессе деформации (течения) не менее двух основных реологических свойств.*

Одним из наиболее распространенных способов наглядного изображения идеальных и реальных материалов (тел, сред) являются реологические диаграммы. Реологические диаграммы идеальных и сложных тел представлены на рис. 10.3. Идеальные тела наделены лишь одним реологическим свойством, при этом идеальная жидкость представлена поршнем, идеальная упругость — пружиной, идеальная пластичность — элементом трения. Комбинируя вязкие, упругие и пластичные элементы, соединяя их параллельно и последовательно, можно получить реологические диаграммы сред с разнообразными свойствами. Безусловно, такие диаграммы являются лишь упрощенными моделями реальных материалов. Следует

иметь в виду, что последовательное соединение условных элементов (поршня, пружины и т.д.) ведет к суммированию деформаций, а параллельное — к сложению напряжений, при этом деформация остается постоянной.

Каждое вещество описывается *реологическим уравнением*, назначением которого является возможно более полная характеристика зависимости между напряжением (τ) и скоростью деформации. Обычно эта зависимость выражается одной из следующих формул:

$$\tau = f_1(\dot{\gamma}), \quad \dot{\gamma} = f_2(\tau), \quad \eta = f_3(\tau), \quad \eta = f_4(\dot{\gamma}).$$

Графическое изображение функций f_1 и f_2 называется *кривыми течения*, а функций f_3 и f_4 — *кривыми вязкости*. Таким образом, вещество при оценке его реологических свойств может быть охарактеризовано тремя способами: 1) реологической диаграммой, 2) реологическим уравнением, 3) кривой течения или вязкости.

Из наиболее часто используемых моделей материалов (см. рис. 10.3) наибольшего внимания заслуживают так называемые сложные (составные) тела 4—6. Попытаемся показать, что простая комбинация идеальных тел приводит к «непростому» изменению реологических свойств сложных сред.

Комбинация вязкого и пластичного элементов дает вязкопластичное тело, свойства которого впервые были изучены в 1889 г. русским ученым Ф.Н. Шведовым, исследовавшим реологические характеристики растворов желатина. Через 27 лет после Ф.Н. Шведова такое же реологическое уравнение было предложено Bingham. Линейно-вязкопластичное тело при напряжениях свыше τ_0 начинает течь, подчиняясь закону Ньютона, а при меньших напряжениях течение отсутствует ($\dot{\gamma} = 0$). Таким образом, подобный материал обладает двумя реологическими характеристиками: пределом текучести τ_0 , характеризующим пластичность, и коэффициентом вязкости η , характеризующим текучесть. Напряжения, возникающие в текущей вязкопластичной среде, складываются из пластической τ_0 и вязкой $\eta_{пл} \cdot \dot{\gamma}$ составляющих:

$$\tau = \tau_0 + \eta_{пл} \cdot \dot{\gamma}, \quad (10)$$

где $\eta_{пл}$ — пластическая вязкость.

Коэффициент вязкости, по определению, вычисляется как частное от деления суммарного напряжения сдвига на градиент скорости:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} = \frac{\tau_0 + \eta_{пл} \cdot \dot{\gamma}}{\dot{\gamma}} = \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + \eta_{пл}. \quad (11)$$

Из приведенного соотношения следует важный вывод: коэффициент вязкости становится *переменной* величиной, зависящей от скорости сдвига, так как первое слагаемое $\tau_0/\dot{\gamma}$ содержит в знаменателе величину $\dot{\gamma}$. Очевидно, с увеличением $\dot{\gamma}$ оно, а вместе с ним и вся сумма будут уменьшаться, а при уменьшении $\dot{\gamma}$ сумма двух слагаемых, т.е. вязкость η , наоборот, возрастает. Таким образом, *коэффициент вязкости вязкопластичного вещества является функцией градиента скорости*. Нетрудно заметить, что пластическая вязкость $\eta_{пл}$ имеет лишь одно сходство с вязкостью η — размерность. Это обуславливает необходимость определения нового смысла для понятия η в уравнении (11) — *эффективного коэффициента вязкости*, или эффективной вязкости. Эффективная вязкость — это вязкость, найденная отнесением напряжения сдвига к *среднему* градиенту скорости $\dot{\gamma}_{ср}$:

$$\eta_{эф} = \frac{\tau}{\dot{\gamma}_{ср}} = \frac{\tau}{Q/\pi R^3}, \quad (12)$$

где $\eta_{эф}$ — эффективная вязкость; Q — расход исследуемого материала через трубу, R — радиус трубы.

Сразу же оговоримся, что эффективную вязкость следует отличать от эквивалентной. *Эквивалентная (кажущаяся) вязкость* — это вязкость ньютоновской жидкости, текущей в одинаковых условиях и с тем же расходом, что и исследуемая жидкость с переменной вязкостью, тогда

$$\eta_{эkv} = \frac{\tau}{\dot{\gamma}_{эkv}} = \frac{\tau}{4Q/\pi R^3}, \quad (13)$$

где $\eta_{эkv}$ — эквивалентная вязкость; $\dot{\gamma}_{эkv}$ — эквивалентный градиент скорости.


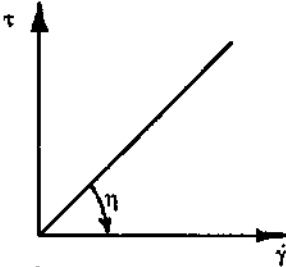
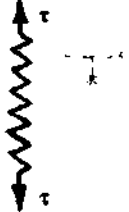
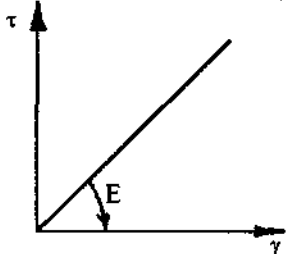

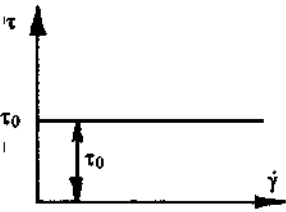
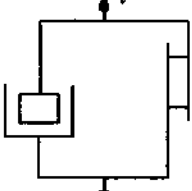
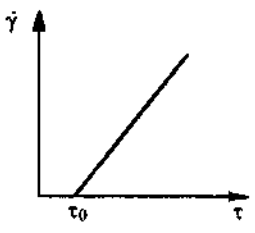
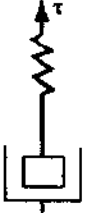
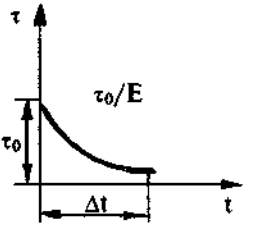
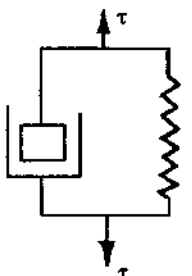
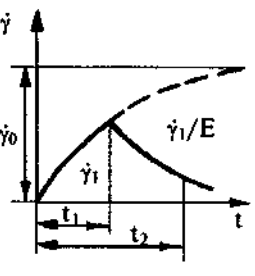
№ п/п	Общие свойства и название модели	Реологическая диаграмма	Реологическое уравнение	Реологическая кривая
I. Идеальные тела				
1	Идеально вязкая жидкость Ньютона (ньютоновская жидкость)	 <p>Поршень в воде, масле и т.п.</p>	$\tau = \eta \cdot \dot{\gamma}$	
2	Идеально упругое тело (твердое тело Гука)	 <p>Пружина</p>	$\tau = E \cdot \gamma$	
3	Идеально пластичное тело (тело Сен-Венана)	 <p>Внешнее трение</p>	$\tau_0 = \tau$	
II. Сложные тела (составные)				
4	Линейно-вязкопластичная среда (тело Шведова—Бингама)		$\tau = \tau_0 + \eta_n \cdot \dot{\gamma}$ η_n — пластическая вязкость	
5	Упруговязкая жидкость (тело Максвелла)		$\dot{\gamma} = \frac{\tau}{E} + \frac{\tau}{\eta} \Delta t$	
6	Вязкоупругое твердое тело (тело Кельвина)		$\tau = E \cdot \gamma + \eta \dot{\gamma}$ $t_2 = \frac{\eta}{E}$	

Рис.10.3. Реологические диаграммы различных сред.

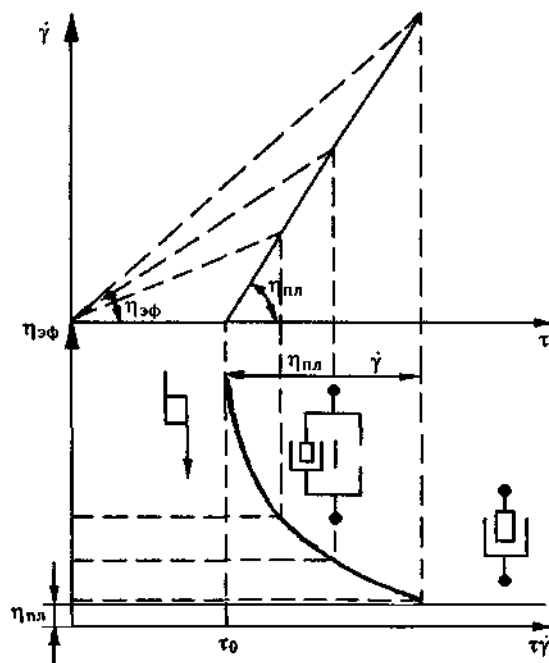


Рис. 10.4. Кривые течения и вязкости вязкопластичного материала.

Пояснение феномена зависимости вязкости от скорости деформации:
 $\eta_{эф}$ — эффективная вязкость; $\eta_{пл}$ — пластическая вязкость.

Сравнивая соотношения (12) и (13), заметим, что величина эквивалентной вязкости численно в 4 раза меньше эффективной вязкости.

Таким образом, мы пришли к важному выводу: комбинация двух идеальных тел дает принципиально новое явление — переменный коэффициент вязкости, т.е. реологический параметр, не являющийся (в отличие от ньютоновской вязкости) материальной характеристикой вещества, так как он зависит от условий течения (скорости деформации $\dot{\gamma}$). Возникновение переменного коэффициента вязкости может быть также проиллюстрировано графиками (рис. 10.4).

Из верхнего графика видно, что каждая точка на кривой течения $\dot{\gamma} = f(\tau)$ при соединении с началом координат (пунктирные линии) дает разный угол α и, следовательно, разный коэффициент $\eta_{эф}$, равный частному от деления суммарного сдвигающего напряжения на градиент скорости, т.е. тангенсам углов α . Проекция точек с кривой течения на координаты $\eta_{эф} \sim \dot{\gamma}$ дает нелинейную зависимость, представленную нижним графиком.

Таким образом, можно получить модели с очень сложными свойствами. Важно отметить, что, комбинируя элементы, эквивалентные идеальным телам, обладающим линейными реологическими кривыми, мы сталкиваемся с явлением реологической нелинейности в моделях составных тел.

ОСНОВЫ ТЕОРИИ НЕНЬЮТОНОВСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

Реологическая нелинейность (кривая течения или вязкости не является прямой линией) может возникнуть не только в результате комбинации линейных реологических элементов. Отклонения от линейного закона могут возникнуть даже в пределах одного фундаментального реологического свойства. Так, если речь идет о текучих средах, существует целый класс жидкостей, для которых неприменим закон Ньютона, в том числе и в случае, когда нелинейность реологической кривой обусловлена только переменной вязкостью. Жидкости, принадлежащие к этому классу, называются неньютоновскими. Для неньютоновских жидкостей характерно наличие переменной вязкости, зависящей от скорости деформации. Для этого класса жидкостей коэффициент вязкости уже не является фундаментальной характеристикой вещества.

Наиболее полной и вместе с тем удобной для практического исследования является классификация неньютоновских жидкостей, предложенная J. Wilkinson (1964).

Классификация неньютоновских жидкостей [Wilkinson J., 1964, с дополнениями]

1. Жидкости, для которых характерна определенная зависимость между скоростью деформации и напряжением в определенном месте потока.
 - 1.1. Пластичные жидкости (вязкопластичные).
 - 1.1.1. Линейно-вязкопластичные жидкости.
 - 1.1.2. Нелинейно-вязкопластичные жидкости.
 - 1.2. Псевдопластичные жидкости.
 - 1.3. Дилансные жидкости.
2. Жидкости, для которых зависимость между скоростью деформации и напряжением определяется (в том числе) временем действия напряжения и (или) предысторией жидкости.
 - 2.1. Тиксотропные жидкости.
 - 2.2. Реонектические жидкости.
3. Жидкости, обладающие одновременно свойствами твердого тела и жидкости, частично проявляющие упругое восстановление формы после ликвидации напряжения (вязкоупругие жидкости).

Жидкости, принадлежащие к 1-й и 3-й группам, могут быть отнесены к *реостабильным жидкостям*, т.е. таким, реологические характеристики которых не зависят от продолжительности сдвигового течения. Их называют также жидкостями со *стационарной реологией*.

Реологические особенности линейно-вязкопластичных жидкостей уже рассматривались на примере тела Шведова. Нелинейно-вязкопластичные среды, имеющие прямое отношение к реологии крови, будут рассмотрены на ее примере.

Упруговязкая жидкость является представителем 3-го типа неньютоновских жидкостей. Основными отличиями упруговязкой жидкости от ньютоновской являются следующие. Если в емкость с упруговязкой жидкостью опустить вращающийся стержень, то она как бы «намазывается» на него и поднимается вверх по стержню на определенную высоту (ньютоновская жидкость в такой ситуации просто отбрасывается в стороны под действием центробежных сил). Если такую жидкость поместить между двумя параллельными дисками, в ней возникают напряжения, нормальные (перпендикулярные) плоскостям дисков, которые под действием этих напряжений раздвигаются (ньютоновская жидкость в данном случае просто растекается). Таким образом, при течении упруговязкой жидкости по трубе создается большее по сравнению с ньютоновской жидкостью давление на стенку. И, наконец, ламинарная струя упруговязкой жидкости после выхода из капиллярной трубки утолщается. Сущность этих так называемых эффектов Вейсенберга состоит в возникновении в такой жидкости, помимо касательных, нормальных (перпендикулярных) напряжений. Физическая сущность возникновения нормальных напряжений в упруговязкой жидкости до конца не выяснена.

Из представленных на рис. 10.5 графиков следует, что главной особенностью дилансных и псевдопластичных жидкостей является зависимость вязкости от скорости деформации. Кривые течения этих текучих сред выходят из начала координат. Обычно жидкости с такой кривой течения хорошо описываются степенной функцией. Используя обозначения, принятые в реологии, ее можно записать:

$$\tau = k \cdot \dot{\gamma}^n \quad (14)$$

где k — показатель консистенции, n — индекс течения.

Заметим, что при $n = 1$ степенной закон принимает вид закона Ньютона: $\tau = k \cdot \dot{\gamma}$, где параметр k тождествен коэффициенту вязкости.

При $0 < n < 1$ кривая течения соответствует псевдопластичной жидкости и обращена выпуклостью в сторону оси напряжения сдвига (см. рис. 10.5, б, кривая 2). При перестройке кривой течения в кривую вязкости видно (см. рис. 10.5, а, кривая 2), что у такой жидкости вязкость уменьшается с возрастанием скорости деформации. В настоящее время существуют два классических толкования природы явления псевдопластичности: 1) уменьшение вязкости с ростом скорости деформации является следствием «ориентационного» эффекта; 2) явление переменной вязкости может быть обусловлено наличием сольватных оболочек вокруг отдельных частиц псевдопластичной среды. Оба толкования предполагают наличие у обсуждаемого класса текучих сред определенной *структуры*. Под структурой в данном случае под-

разумеается наличие в материалах (среде) агрегатов и флоккул коллоидных и микроскопических частиц. Таким образом, речь обычно идет о дисперсиях, т. е. текучих системах, состоящих по меньшей мере из двух фаз — дисперсной фазы (взвешенные частицы) и дисперсионной (несущей) фазы. Не останавливаясь подробно на особенностях различных видов дисперсий, охарактеризуем лишь те их параметры, которые наиболее существенны с точки зрения реологии. Дисперсии с размерами частиц дисперсной фазы 0,1 мкм и более принято считать грубодисперсными. К ним, в частности, относятся суспензии и эмульсии. Суспензия — это дисперсная система, в которой дисперсная фаза является твердым веществом, а дисперсионная среда — жидкостью; эмульсия представляет собой взвесь частиц жидкости в жидкой дисперсионной среде. Различают также коллоидные системы. Они имеют размеры частиц дисперсной фазы от 10^{-9} до 10^{-10} м. Примером коллоидной системы может служить, например, раствор альбумина. Классификация дисперсий предусматривает также молекулярно-дисперсные и ионно-дисперсные системы, не имеющие существенного значения для реологических свойств исследуемой среды.

При анализе реологических свойств дисперсных систем важно учитывать, что существенным является лишь ограничение, налагаемое на размеры элементов дисперсной фазы «сверху», которое заключается в том, что они должны быть не больше характерных размеров трубки, по которой течет суспензия. Например, при движении эритроцита размером 10 мкм по сосуду диаметром 20 мкм будут иметь место различные пристеночные эффекты, например проскальзывание. Напротив, в сосуде диаметром 250 мкм этими эффектами уже можно пренебречь.

Наличие у псевдопластичного материала структуры в виде элементов дисперсной среды или ее возникновение в процессе течения приводит к большей кажущейся вязкости вследствие создания агрегатами дополнительного торможения смещению одного слоя среды по отношению к другому. Существенно, что кажущаяся вязкость псевдопластичной жидкости является функцией объема структуры, а не числа частиц, входящих в ее состав [Фукс Г.И., 1951], т. е. при прочих равных условиях рыхлые структуры вызывают более значительное увеличение вязкости, чем компактные с тем же абсолютным количеством частиц.

Элементы указанных сред в случае низких или нулевых скоростей деформации движутся беспорядочно вследствие тепловых броуновских движений. При увеличении градиента скорости у частиц появляется некоторый вращающий момент силы относительно их оси, стремящийся сориентировать эти частицы вдоль направления течения. Таким образом, значительная ньютоновская вязкость обусловлена преобладанием броуновского движения над слабым ориентирующим эффектом течения при малых скоростях деформации. По мере нарастания скорости деформации ориентирующий эффект начинает преобладать. В результате этого процесса наименьшая (ньютоновская) вязкость псевдопластической жидкости при больших скоростях деформации обусловлена максимальной ориентацией частиц и полным подавлением влияния броуновского взаимодействия. Б.М. Смольский и соавт. (1970) указывают, что в этих случаях с увеличением скорости деформации вязкость всегда убывает ввиду того, что движение дисперсионной среды относительно хаотично расположенной дисперсной фазы сопровождается гораздо большими потерями энергии, чем при прохождении через своего рода «решетку» упорядоченно ориентированных частиц.

Второй механизм возникновения псевдопластичности связан с наличием сольватных оболочек на элементах дисперсной фазы: всякая несущая заряд частица (ион, молекула) в растворе окружена сольватной оболочкой из молекул растворителя. Если растворитель — вода, то оболочка называется гидратной, а процесс — гидратацией. Для данного механизма определяющим фактором является прочность связи между сольватной оболочкой и поверхностью дисперсной фазы. До тех пор, пока эта связь настолько прочна, что с увеличением скорости деформации удерживает оболочку на поверхности частицы, вязкость не уменьшается. Однако с увеличением градиента скорости больше определенной величины происходит постепенный отрыв сначала верхних, а затем и более глубоких слоев сольватных оболочек. Частицы дисперсной фазы при этом как бы «освобождаются».

Если учесть, что кажущаяся вязкость псевдопластической среды является функцией объема структуры, то становится понятным, почему описанное явление сопровождается увеличением текучести — наступает уменьшение фактической объемной концентрации дисперсной фазы. Процесс снижения вязкости продолжается до тех пор, пока все сольватные оболочки не разрушатся. Согласно данным Б.М. Смольского и соавт. (1970), обязательное превышение кажущейся вязкости при относительно низких скоростях деформации над вязкостью при достаточно высоких градиентах скорости объясняется тем, что, во-первых, при малых скоростях деформации прохождение дисперсной среды через сольватированные час-

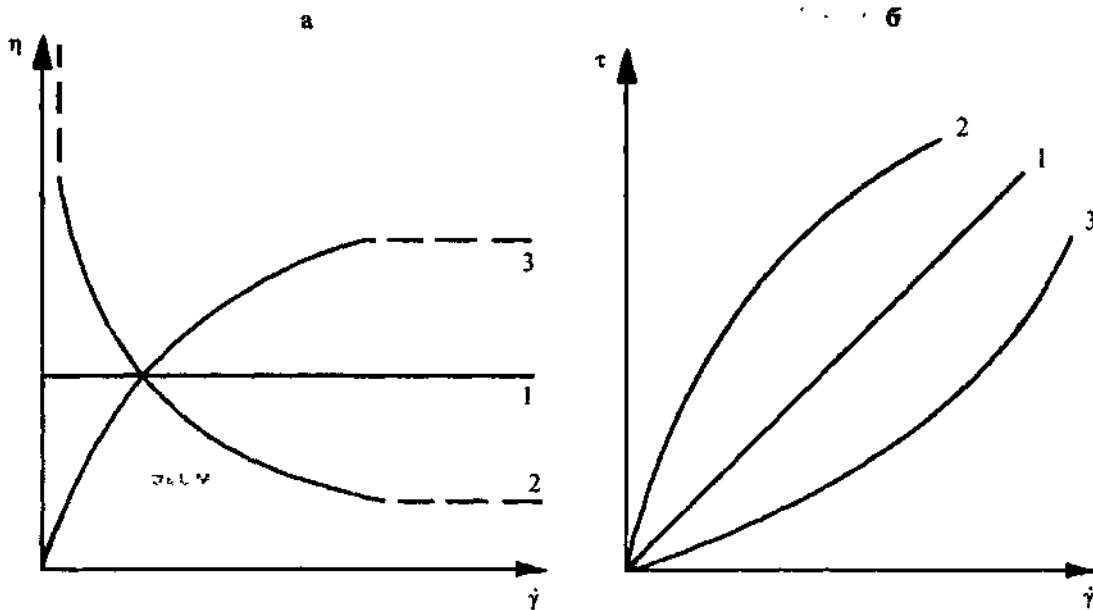


Рис. 10.5. Кривые вязкости (а) и течения (б) ньютоновской (1), псевдопластичной (2) и дилансной жидкостей (3).

тицы «затруднено» более, чем в случае больших скоростей сдвига, и, во-вторых, взаимодействие между частицами более выражено ввиду их больших относительных размеров при низких скоростях деформации. По-видимому, имеют место оба механизма возникновения псевдопластичности.

Реже, чем псевдопластичные, встречаются дилансные среды. Индекс течения n у них больше единицы. Это означает, что вязкость у таких материалов увеличивается с ростом скорости деформации. Кривые течения и вязкости такой среды представлены на рис. 10.5, а, график 3. Явление дилансии впервые обнаружено О. Рейнольдсом. Необходимо различать реологическую и объемную дилансию. Явление реологической дилансии состоит в увеличении вязкости с ростом скорости деформации вследствие увеличения объема дисперсной фазы системы при деформирующем воздействии. Как более общий случай реологической дилансии можно выделить объемную дилансию, при которой увеличение объема дисперсной фазы не сопровождается изменением кажущейся вязкости среды. Общепринятое толкование дилансии заключается в том, что при сдвиге как бы изменяется «упаковка» частиц твердой дисперсной фазы, она становится более «свободной». Это в свою очередь приводит к увеличению относительного объема дисперсной фазы. Возникновение такой своеобразной «пористой» структуры, в которой жидкие элементы дисперсионной среды сочетаются со своего рода элементами «пустоты», и приводит к феномену дилансии.

До сих пор речь шла о текучих средах с так называемой стационарной реологией. К жидкостям с нестационарной реологией относятся такие, которые обладают свойствами *тиксотропии* и *реопексии*. Сущность тиксотропии заключается в том, что при течении с постоянной скоростью деформации неньютоновская жидкость со временем становится ньютоновской (подчеркнем, что псевдопластичные и дилансные среды также ведут себя как ньютоновские, но лишь в определенных пределах скоростей деформации). В отличие от псевдопластичных сред, структура которых начинает меняться с ростом скорости деформации постепенно, у тиксотропных сред для этого требуется время.

Явлением, противоположным тиксотропии, является реопексия, или антитиксотропия. Среда, обладающая свойством реопексии, характеризуется тем, что их вязкость увеличивается в результате возникновения течения. В отличие от дилансных сред для изменения структуры реопектической жидкости необходимо, чтобы прошло определенное время после начала воздействия деформаций.

Таким образом, нами кратко рассмотрены все типы неньютоновских жидкостей в соответствии с приведенной выше классификацией, за исключением *нелинейно-вязкопластичных* жидкостей. Само название этого типа жидкостей говорит о том, что их главной особенностью является сочетание пластичности и вязкости с уклонением кривых течения от линейной

формы. У жидкостей типа Шведова—Бингама кривая течения представляет собой прямую линию, которая не проходит через начало координат. Класс нелинейно-вязкопластичных жидкостей имеет наиболее важное практическое значение. Поскольку, как будет показано ниже, большинство охарактеризованных сред можно рассматривать как частный случай нелинейно-вязкопластичных, необходимо остановиться на свойствах последних более детально.

Длительное время в теории и практике реологии широко использовалось уравнение Шведова—Бингама (уравнение 10). Было принято считать, что оно является универсальным для широкого класса реальных вязкопластичных систем. В результате развития инструментальной реологии (реометрии) обнаружилось, что в области низких скоростей деформации кривая течения реальных сред отклоняется от прямой линии. Другими словами, выяснилась несостоятельность модели Шведова—Бингама. Более того, было показано, что если эффекты, связанные с нелинейностью кривой течения в области низких скоростей деформации, не принимать во внимание, то, например, при расчете расхода жидкости при ее течении через трубы можно получить величины, почти на порядок отличающиеся от действительных. Это послужило импульсом для появления вначале различных модификаций модели Шведова—Бингама, а затем и достаточно пестрого набора других оригинальных моделей. Приведем лишь наиболее популярные:

модель Гершеля—Балкли:

$$\tau = \tau_0 + k \cdot \dot{\gamma}^n \quad (15)$$

(модель получена путем добавления к пределу текучести степенного закона, описывающего поведение псевдопластических и дилансных жидкостей);

модель Кессона:

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_0} + \sqrt{\eta \cdot \dot{\gamma}}; \quad (16)$$

модель Шульмана:

$$\tau^{1/n} = \tau_0^{1/n} + (\eta \cdot \dot{\gamma})^{1/n} \quad (17)$$

Между тем, несмотря на обилие моделей, ни одна из них не является универсальной для всего спектра скоростей деформации. Наибольшего интереса заслуживает модель Шульмана, которая характерна тем, что из нее выводится ряд других реологических законов. Например, при $n = 1$ она превращается в модель Шведова, а при $n = 2$ — в модель Кессона. Однако и модель Шульмана, по мнению самого же автора, не всегда позволяет использовать ее для аппроксимации всей кривой течения реальной жидкости.

Позднее З.П. Шульманом (1976) предложена более обобщенная реологическая модель:

$$\tau^{1/n} = \tau_0^{1/m} + (\eta \cdot \dot{\gamma})^{1/m} \quad (18)$$

где n, m — индексы течения.

Эта модель предполагает нелинейность пластичности и вязкости. Она в сущности включает в себя большинство имеющихся реологических уравнений.

Подводя итог, можно сказать, что, во-первых, существует целый класс сред или реологических систем, которые могут быть охарактеризованы как неньютоновские текучие системы (неньютоновские жидкости). Их отличительной чертой является наличие переменной вязкости. Во-вторых, переменная вязкость (в смысле $\eta/\dot{\gamma}$) может быть обусловлена либо нелинейной зависимостью между текучестью и градиентом скорости ($\tau_0 = 0$), либо, наоборот, наличием предела текучести ($\tau_0 \neq 0$), либо тем и другим вместе. В-третьих, для описания такого рода текучих систем существует несколько реологических уравнений. Наиболее обобщающим из них является уравнение Шульмана (18).

Очевидно, что в зависимости от особенностей конкретной нелинейно-вязкопластичной среды индексы n и m должны подбираться индивидуально — применительно к каждому материалу. Чем более строго они будут определены, тем точнее можно будет отразить реологические особенности той или иной жидкости.

Реологические свойства различных текучих систем важны, безусловно, не сами по себе, а главным образом в связи с тем, что они нередко определяют резкие отличия в параметрах течения этих сред. Рассмотрим, как сказываются реологические особенности неньютоновских жидкостей на характеристике расхода потока и профилях скоростей при течении в цилиндрической трубке.

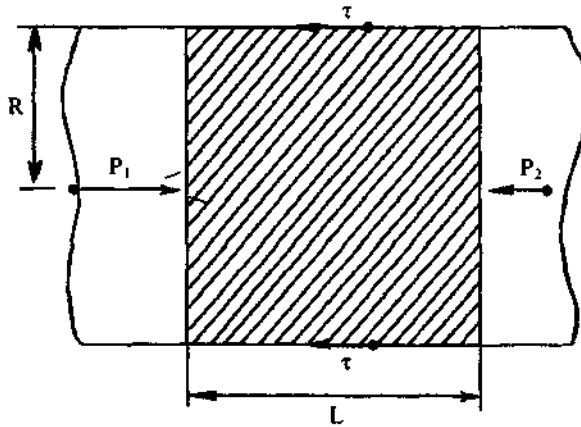


Рис. 10.6. Поршневая аналогия течения (объяснение в тексте).

Обычно для этих целей используется так называемая поршневая аналогия. Рассмотрим отрезок трубки радиусом r и длиной l . Представим внутри ее цилиндрический элемент жидкости («поршень») радиусом R и длиной L (рис. 10.6). На этот элемент с торцов действуют давления P_1 и P_2 , разница между которыми ΔP приводит его в равномерное движение (при $P_1 \neq P_2$).

Силы давления F_1 и F_2 , действующие на торцы, будут соответственно равны:

$$F_1 = \pi R^2 \cdot P_1$$

$$F_2 = \pi R^2 \cdot P_2$$

Кроме того, на этот элемент действуют силы сопротивления, обусловленные наличием касательных напряжений, действующих по его периметру. Они равны $2\pi RL\tau$. Силы давления и силы сопротивления противоположны по направлению и при равномерном движении равны, т. е. $2\pi RL\tau = \pi R^2 \cdot \Delta P$:

$$\tau = \frac{\pi R^2 \cdot \Delta P}{2\pi RL} = \frac{R \cdot \Delta P}{2L}$$

Таким образом, мы получили функциональную зависимость, связывающую напряжения с геометрией (размерами) трубки. Из полученного уравнения следует, что напряжение, возникающее по периметру цилиндрического элемента, при прочих равных условиях всегда пропорционально перепаду давления в системе.

Проанализируем, какие отличия возникают при таком течении между ньютоновской и неньютоновской жидкостями. В качестве неньютоновской рассмотрим псевдопластичную жидкость, подчиняющуюся степенному закону. В левом столбце будем рассчитывать показатели течения ньютоновской, а в правом — неньютоновской жидкости.

Ньютоновская жидкость

$$\tau = \frac{R \cdot \Delta P}{2L},$$

так называемое уравнение равномерного движения

$$\tau = \eta \dot{\gamma} = \eta \frac{dV}{dR} = \frac{R \cdot \Delta P}{2L},$$

уравнение Ньютона, затем подставив, получаем:

$$dV = - \frac{R \cdot \Delta P \cdot dR}{\eta \cdot 2L}$$

Неньютоновская жидкость (псевдопластичная)

$$\tau = k \dot{\gamma}^n = k \left(\frac{dV}{dR} \right)^n,$$

тогда, подставив, получаем:

$$dV = \left(\frac{\Delta P}{2Lk} \right)^{\frac{1}{n}} R^{\frac{1}{n}} \cdot dR.$$

Решаем уравнение относительно V и после интегрирования получаем:

$$V = \frac{\Delta P}{2L\eta} \int_0^R R \cdot dR.$$

Выразим скорость через расход:

$$Q = \frac{\pi \cdot \Delta P}{2L\eta} \int_0^R R^3 \cdot dR,$$

тогда

$$Q = \frac{\pi R^4 \Delta P}{8L\eta}.$$

Это соотношение есть не что иное, как закон Пуазейля.

Из приведенных соотношений видно, что в одном из них расход пропорционален ΔP в первой степени, а в другом — в степени $1/n$, т.е.:

$$Q \sim \Delta P$$

$$Q \sim (\Delta P)^{1/n}$$

Например, у ньютоновской жидкости расход при увеличении ΔP в 2 раза увеличится также вдвое, а у псевдопластичной (при $n = 1/2$) — в 2^2 , т.е. в 4 раза, а при $n = 0,1$ — в 2^{10} , т.е. в 1000 раз.

$$\Delta P \sim \frac{QL\eta}{D^4},$$

$$\Delta P \sim \frac{Q^n Lk}{R^{3n+1}}, \quad (19)$$

где $D = 2R$.

Это означает, что при прочих равных условиях малейшее изменение D резко скажется на ΔP в системе.

Решаем это уравнение относительно V и после интегрирования получаем:

$$V = \left(\frac{\Delta P}{2Lk} \right)^{\frac{1}{n}} \int_0^R R^{\frac{1}{n}} \cdot dR.$$

Выразим скорость через расход:

$$Q = \pi \left(\frac{\Delta P}{2Lk} \right)^{\frac{1}{n}} \frac{R^{3+1/n}}{3+1/n}$$

или, что то же самое:

$$Q = \frac{\pi R^3}{3n+1} \left(\frac{R\Delta P}{2Lk} \right)^{\frac{1}{n}}.$$

У псевдопластичных жидкостей n близко к нулю, поэтому ΔP пропорционально D не в четвертой степени, как в уравнении Пуазейля, а в первой степени, кроме того, в этом случае $\Delta P \sim Q^n$. Это означает, что перепад давления ΔP в системе, по которой течет псевдопластичная жидкость, не так сильно чувствителен к расходу и диаметру, как в случае с ньютоновской жидкостью.

Наличие у текучей среды неньютоновских свойств имеет огромное практическое значение, если речь идет о циркуляции такой среды в системе с определенным функциональным назначением. Профили скоростей неньютоновских жидкостей при их течении по трубе представлены на рис. 10.7.

После некоторых математических преобразований можно получить выражение для расчета максимальной скорости течения по трубе:

$$V_{\max} = \bar{V} \left(\frac{3n+1}{n+1} \right) \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^{\frac{n+1}{n}} \right],$$

где \bar{V} — средняя скорость; R — радиус трубы; r — расстояние между слоями жидкости.

Для ньютоновской жидкости $n = 1$, тогда $V_{\max} = 2\bar{V} (1 - r^2/R^2)$, а $V_{\max}/\bar{V} = 2,0$, т.е. $\bar{V} = 0,5 V_{\max}$. Таким образом, для ньютоновских жидкостей типичен параболический закон распределения скоростей (см. рис. 10.7, эпюр 3).

Для псевдопластичной жидкости с n , равным, например, $0,5$, $\bar{V} = 0,6 V_{\max}$.

Наиболее характерной особенностью профиля скорости многих неньютоновских жидкостей служит появление так называемой квазистержневой зоны. Как следует из графиков на рис. 10.7, уменьшение индекса течения n неньютоновских жидкостей приводит к расширению квазистержневой зоны, т.е. профили скоростей становятся как бы более заполненными, а максимальная скорость уменьшается.

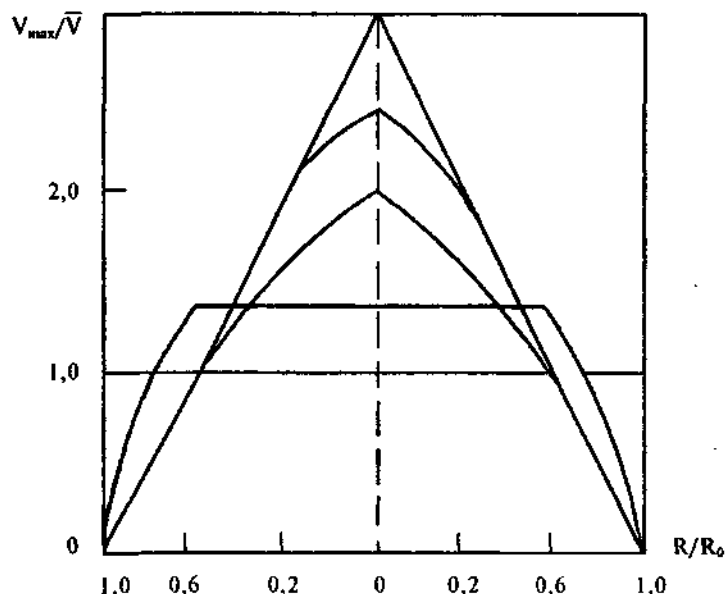


Рис. 10.7. Профили скоростей различных сред.

- 1 — предельно дилатантный материал ($n = \infty$); 2 — дилатантная жидкость ($n > 1$);
 3 — ньютоновская жидкость ($n = 1$); 4 — псевдопластичная жидкость ($n < 1$);
 5 — предельно псевдопластичный материал.

КРОВЬ КАК НЕНЬЮТОНОВСКАЯ ЖИДКОСТЬ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕЕ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Гемореология — это реология крови. Если оценивать это понятие несколько шире, то, кроме механических характеристик, гемореология изучает тепловые, электрические, магнитные и диффузионные свойства крови и ее компонентов. В классической реологии этот раздел оформился в самостоятельное направление — *реофизику*, в гемореологии же такого раздела пока не выделяют.

В литературе, посвященной реологии крови, принято подробно рассматривать вопрос о влиянии различных факторов на ее текучесть в широком диапазоне их варьирования. Так, например, исследуется влияние на вязкость суспензий эритроцитов их концентраций в диапазоне от 0,05 до 0,9.

Мы следуем подобной традиции с тем лишь, чтобы кратко очертить общие контуры вопроса о природе реологических особенностей крови. В дальнейшем рассмотрению будут подвергаться только те особенности и взаимоотношения, которые имеют место в образцах крови, способной в той или иной мере выполнять присущие ей функции в условиях целостного организма. В противном случае гемореология и реологический анализ не будут иметь клинических приложений.

Считается, что цельная кровь обладает по меньшей мере двумя основными реологическими свойствами — вязкостью и пластичностью и, следовательно, может быть отнесена к классу неньютоновских жидкостей. Плазма же и сыворотка чаще расцениваются как ньютоновские жидкости с вязкостью соответственно $1,51 \cdot 10^{-3}$ и $1,3 \cdot 10^{-3}$ Па/с. Анализ литературы показывает, что некоторым исследователям удается зарегистрировать вязкоупругость крови [Ghien S., 1975; Thurson G., 1976] и слабовыраженную тиксотропность [Регирер С.А., 1982].

Реологические свойства крови зависят от многих факторов. Их условно можно разделить на несколько групп: 1) гемодинамические факторы, обусловленные изменением свойств крови при ее движении; 2) клеточные факторы, связанные с изменением характеристик форменных элементов (главным образом эритроцитов) и их концентрации; 3) плазменные факторы; 4) факторы взаимодействия, под которыми чаще всего понимают различные проявления феномена внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови; 5) факторы внешних условий. Это деление весьма условно и подразумевает взаимосвязь и

взаимодействие факторов различных групп. Например, большинство факторов первых трех групп связаны с возникновением и развитием феномена внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови, и в то же время этот феномен не является неизбежным спутником прецедентов повышенной вязкости.

Положение о том, что вязкость крови зависит от скорости деформации, является важнейшим. Рассмотрим основные особенности кривой вязкости крови и влияние на нее указанных групп факторов.

Многочисленными исследователями установлено, что вязкость крови постепенно убывает по мере увеличения градиента скорости. Эта зависимость проявляется при относительно низких градиентах скорости — до $60\text{--}70\text{ с}^{-1}$ [Селезнев С.А. и др., 1976]. При градиентах скорости $60\text{--}70\text{ с}^{-1}$ и выше убывание вязкости практически прекращается, и она становится «постоянной» или, как ее часто называют, асимптотической. Характерная для крови кривая вязкости вогнута в сторону оси скорости деформации. Следовательно, судя по кривой течения, крови присуща псевдопластичность. Учитывая, что кровь имеет предел текучести, она (пользуясь принятой в реологии терминологией) может быть отнесена к нелинейно-вязкопластичным средам.

Рассмотрим влияние различных групп факторов на текучесть крови.

Факторы внешних условий. Основным фактором внешних условий является температура. При увеличении температуры вязкость крови и плазмы уменьшается, и наоборот [Shyder G., 1971]. Существует точка зрения, что температурная зависимость вязкости крови обусловлена главным образом свойствами плазмы [Левтов В. А. и др., 1982]. Между тем относительная вязкость плазмы, как показано S. Charm, G. Kurland (1974), рассчитанная из соотношения $\eta_{\text{плазмы}}/\eta_{\text{воды}}$, увеличивается лишь на 0,3 при соответствующем перепаде температуры от 0 до 30° С .

Факторы взаимодействия. Выделение этой группы факторов обусловлено весомым вкладом феномена внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови и явления ориентации в характер кривой течения. Образование агрегатов при низких скоростях деформации, их распад при увеличении градиента скорости, когда силы потока, стремящиеся разъединить эритроциты, начинают преобладать над силами межэритроцитарного взаимодействия, существенно влияют на течение крови.

Определенный вклад в текучесть крови вносит и ориентация отдельных форменных элементов, т.е. их пространственное положение в потоке крови. Так, в эксперименте путем микрофотографирования изучено движение частиц, имеющих форму цилиндров и двояковогнутых дисков (близких по форме к недеформированным эритроцитам), плосковогнутых дисков, а также дисков со сферической поверхностью и двояковыпуклых дисков [Surega S., Hochmuth R., 1968]. Установлено, что «устойчивые» положения частиц возможны лишь тогда, когда их ось симметрии совпадает с направлением потока (нормальная ориентация) или перпендикулярна ему (краевая ориентация). Безусловно, экстраполяция этих данных, а также результатов работ других исследователей [Чижевский А.Л., 1953, 1980], показавших наличие эффекта ориентации эритроцитов, на живой организм весьма затруднительна. В настоящее время, по-видимому, можно ограничиться лишь констатацией этого явления.

Плазменные факторы. Состав белков плазмы влияет на текучесть крови. Исследование влияния белкового состава плазмы на вязкость крови и суспензии эритроцитов в плазме показало, что наибольшее влияние на текучесть крови оказывают глобулины (особенно γ -глобулины) и фибриноген [Pennel R. et al., 1965; Mayer G. et al., 1966]. Влияние на вязкость крови увеличения содержания грубодисперсных белковых фракций подтверждено многими исследователями [Memi E., Well R., 1961; Dormandy J., 1970]. По мнению некоторых из них, более важным фактором, ведущим к изменению вязкости, является не абсолютное количество белков, а их соотношения: альбумин/глобулины, альбумин/фибриноген [Dormandy J., 1970; Dintenfass L., 1974].

Особое внимание уделяется влиянию на вязкость фибриногена. Оно тесно связано с феноменом внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови. Показано, что возрастание концентрации фибриногена ведет к активации агрегации эритроцитов, а это в свою очередь увеличивает вязкость крови [Wells R. et al., 1962; Chien S. et al., 1966; Weaver J. et al., 1969]. Это подтверждено опытами с добавлением дозированных количеств фибриногена к суспензии эритроцитов. Установлено, что размеры агрегатов и вязкость увеличиваются пропорционально концентрации фибриногена. Данный эффект наиболее выражен при низких градиентах скорости [Chien S. et al., 1966].

Изменение концентрации свободных жирных кислот, триглицеридов, холестерина и некоторых других компонентов плазмы может также влиять на величину вязкости крови, что

обусловлено их способностью изменять механические свойства эритроцитов, ламинарный характер кровотока на турбулентный и наоборот, а также некоторыми другими механизмами [Mayer G. et al., 1966; Dormandy J., 1970; Dintenfass L., 1974].

К числу плазменных факторов могут быть также отнесены изменения рН крови и ее водно-электролитного состава.

Влияние рН крови на ее текучесть показано многими исследователями [Dintenfass L., 1962, 1965; Barch G., Pasgualle N., 1965]. Независимо от направления изменения рН отмечается возрастание вязкости крови. Уменьшение рН на 0,5 вызывает при гематокритном числе 0,7—0,8 рост вязкости до 250 %.

Вязкость цельной крови, измеренная R. Wells (1963), H. Cox, Su Goug-Jen (1963) при помощи вискозиметра типа «конус-плоскость», увеличивалась с нарастанием рН, однако при исследовании суспензии эритроцитов в изотоническом растворе натрия хлорида аналогичных изменений авторы не выявили. Это позволило предположить, что механизм изменения вязкости при увеличении рН обусловлен нарушением мобильных комплексов «белки плазмы — эритроциты». Между тем в этой работе не представлено данных о размерах клеток, что могло бы уточнить механизм реологических нарушений. Принято считать, что увеличение вязкости крови при ацидозе или алкалозе обусловлено изменением формы и объема эритроцитов (сморщиванием или разбуханием). Так, при респираторном и метаболическом ацидозе ускоряется гидратация молекул CO_2 внутри эритроцитов, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного бикарбоната, и вода плазмы проникает в эритроциты в результате возросшего осмотического градиента. В условиях эксперимента такое перераспределение воды может быть настолько значительным, что изменяется даже вязкость плазмы. Интересно отметить, что, несмотря на быстрый рост вязкости плазмы, а также резкое увеличение размеров эритроцитов и их ригидности, вязкость крови изменяется гораздо медленнее. По-видимому, увеличение вязкости при ацидозе связано в значительной степени с изменением свойств эритроцитов. Это подтверждается экспериментальным изучением влияния алкалоза и ацидоза (метаболического и респираторного) на текучесть крови. Установлено, что средняя концентрация гемоглобина в клетке при ацидозе снижается в несколько раз вследствие поступления воды в эритроциты. Между тем при алкалозе средноклеточная концентрация гемоглобина и вязкость крови увеличиваются [Rand P. et al., 1968].

Установлено, что увеличение тоничности приводит к росту вязкости лишь до момента лизиса клеток [Wells R., 1963; Cox H., Su Goug-Jen, 1963].

Клеточные факторы (связанные с изменением механических характеристик форменных элементов и их концентрации). Механические свойства форменных элементов тесно сопряжены с реологическими свойствами цельной крови. Обычно механические характеристики эритроцитов оцениваются интегральным показателем — деформируемостью. Особое значение деформируемость эритроцитов приобретает при течении крови по сосудам, размер которых соизмерим с размерами самих эритроцитов. На практике, при оценке кровообращения в мелких сосудах, речь идет уже не о реологических свойствах крови, а об аналогичных свойствах эритроцитов. В норме эритроциты обладают значительной податливостью формы (деформируемостью).

J. Fung (1981) в своем фундаментальном руководстве приводит расчеты, показывающие, что поле напряжений всего в 2 Па приводит к изменению геометрических пропорций эритроцита примерно на 200 %, а также излагает гипотезу о феномене «переливающейся цистерны» в сдвиговом потоке (рис. 10.8).

Значительное воздействие на реологические свойства крови оказывает и концентрация эритроцитов. В соответствии с тем что на текучесть суспензии большое влияние оказывает объемный показатель дисперсной фазы, обычно рассматривается влияние на вязкость крови гематокрита.

С увеличением гематокрита вязкость крови возрастает. Это установлено многочисленными исследователями [Merril E., Wells R., 1961; Snyder G., 1971]. По данным некоторых авторов [Weaver J. et al., 1969], увеличение гематокритного числа от 0,4 до 0,5 может сопровождаться увеличением вязкости на 25 %. Зависимость между текучестью крови и объемной концентрацией эритроцитов нелинейна. Так, в эксперименте с использованием ультразвукового вискозиметра установлено, что увеличение гематокритного числа от 0,1 до 0,4 сопровождается значительно меньшим изменением вязкости, чем увеличение его от 0,4 до 0,6 [Reetsma K., Green O., 1962].

Неоднократно предпринимались попытки установить функциональную зависимость между текучестью крови и гематокритным числом. Существует целое «семейство» зависи-

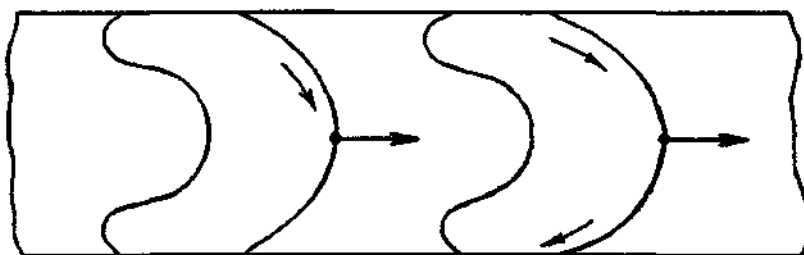


Рис. 10.8. Феномен «переливания цистерны».

Горизонтальными стрелками обозначено направление движения эритроцитов, остальными — направление перемещения оболочки и содержимого эритроцитов.

мостей типа экспоненциальной. Авторы, предлагающих такого типа зависимости, подкупало, по-видимому, то, что этим можно было объяснить «скачки» вязкости, вызываемые зачастую незначительным увеличением гематокритного числа.

V. Wand (цит. по E.W. Merrill, 1969) предложена следующая формула зависимости вязкости крови от гематокритного числа:

$$\eta_{\text{крови}} = \eta_{\text{плазмы}} (1 + 0,25H + 7,35 \cdot 10^{-4} \cdot H^2).$$

По мнению E.W. Merrill (1969), эта формула справедлива для гематокритного числа 0—0,5 и области низкой асимптотической вязкости. Любопытно, что предметом докторской диссертации великого физика А. Эйнштейна было определение взаимосвязи между параметрами дисперсной фазы и вязкостью суспензии в целом. Он получил следующий результат:

$$\eta = \eta_0 (1 + k \cdot \Phi),$$

где η_0 — вязкость дисперсионной среды; Φ — объемная концентрация частиц; k — коэффициент, равный 2,5, для твердых сферических частиц [Charm S., Kurland G., 1974].

Формула А. Эйнштейна выведена для объемной концентрации частиц не более 1 %, однако некоторые авторы при оценке зависимости вязкости крови от гематокритного числа ссылаются на удовлетворительные результаты расчетов с ее использованием [Charm S., Kurland G., 1974].

Пользуется популярностью соотношение Тейлора для эмульсии сферических жидких частиц:

$$\eta = \eta_0 (1 + \Phi \cdot T)^{-2,5},$$

где η_0 — вязкость дисперсионной среды; Φ — объемная концентрация частиц; T — коэффициент Тейлора, равный $(P+0,4)/(P+1,0)$; $P = \eta'_0/\eta_0$; η'_0 — вязкость жидких частиц, в данном случае «внутренняя» вязкость эритроцитов [Dintenfass L., 1971].

Существует множество аналогичных уравнений, общим для которых является наличие связи между объемной концентрацией частиц и вязкостью среды в целом, а также возрастающие роли фактора взаимодействия между частицами на текучесть дисперсной фазы.

С.А. Регирер (1982) приводит формулы для расчета вязкости крови и предела ее текучести с использованием гематокритного числа:

$$\eta \approx \eta_0 (1 - k \cdot H)^{-2,5},$$

где η_0 — вязкость плазмы; k — коэффициент, равный для эритроцитов здорового человека 0,8;

$$\tau_0 \approx A \cdot c^2 (\Phi - 0,05)^3,$$

где τ_0 — предел текучести; c — концентрация фибриногена.

Вместе с тем автор указывает, что параметры k и c существенно зависят от температуры, деформируемости эритроцитов, видовой принадлежности крови.

Одним из результатов докторской диссертации известного специалиста в области гемореологии G. Cokelet (1963) было выведение следующей зависимости:

$$\eta = \frac{\eta_0}{(1 - D)^{2,3}},$$

где η — вязкость крови; η_0 — вязкость плазмы; D — диаметр клеток.

S. Charm, G. Kurland (1974) в свою очередь предлагают использовать для крови следующее соотношение:

$$\eta = 0,07 \exp(2,49 \cdot H + \frac{1107}{T} \exp - 1,69 \cdot H).$$

и. Автор, предлагая эту формулу, сравнивает ее с формулой А. Эйнштейна (не имеющей к крови никакого отношения) и утверждает, что результаты расчетов по обеим формулам не отличаются друг от друга более чем на 10 %.

Заслуживает внимания предложение J. Fung (1981) использовать для расчета вязкости крови в капиллярах специальное уравнение:

$$\eta = \eta_0 \frac{1}{1 - CH},$$

где η_0 — вязкость плазмы; C — постоянная величина (например, для легочных капилляров 1,16).

Из приведенных сведений становится очевидным, что наличие зависимости вязкости крови от гематокритного числа сомнений не вызывает. Между тем на практике нередко случаи, когда значительная гемоконцентрация не сопровождается увеличением вязкости. Нами наблюдался больной с полицитемией, у которого, несмотря на колебания гематокритного числа от 0,60 до 0,69, текучесть крови оставалась в пределах нормы. Этот факт, а также обилие различных уравнений для расчета вязкости крови с использованием гематокритного числа свидетельствуют, по-видимому, о том, что для каждого патологического процесса, а зачастую и для его отдельных фаз или периодов существует определенная (индивидуальная) зависимость $\eta \sim H$. Наши многолетние наблюдения показывают, что в целом связь между гематокритным числом и вязкостью тем отчетливее, чем в большей степени этот показатель уклоняется от границ нормы в ту или другую сторону.

Кроме того, установлено, что степень влияния концентрации эритроцитов на текучесть крови зависит от градиента скорости, поскольку при разных скоростях деформации факторы взаимодействия эритроцитов (ориентационные эффекты и агрегация) также выражены неодинаково.

Гемодинамические факторы. Гемодинамика — процесс механического перемещения крови по системе кровообращения, включающей в себя комплекс специфических анатомических структур и регуляторных механизмов. Движение крови определяется: 1) пропульсивной способностью сердца; 2) функциональным состоянием кровеносного русла; 3) свойствами самой крови. Несмотря на то что способность крови течь по сосудам обусловлена сложными электрофизиологическими, биохимическими и коллоидно-осмотическими явлениями, для гемодинамики важнейший интерес представляют реологические свойства движущейся крови, являющиеся своего рода интегральными ее параметрами. Отличительной особенностью реологических свойств крови как параметров гемодинамики является то, что они в одинаковой мере определяют как системную гемодинамику (наряду с артериальным давлением, частотой сердечных сокращений и т. д.), так и микрогемоциркуляцию. Вместе с тем реологические свойства крови принципиально по-разному реализуются в различных участках сосудистого русла (крупных сосудах и сосудах зоны микрогемоциркуляции).

Основной реологический параметр крови — ее текучесть — является функцией скорости деформации, которая в свою очередь определяется размерами сосуда и скоростью кровотока в нем. Это объясняет, почему эффективная вязкость крови может быть неодинаковой в сосудах различного диаметра.

В то же время достаточно точное определение градиентов скорости в различных отделах системы кровообращения — задача далеко не простая. Трудности имеют двойкий характер. С одной стороны, невозможно однозначно определить геометрические параметры сосудов и характеристики кровотока, необходимые для расчета скоростей деформации, с другой стороны, есть принципиальная трудность, суть которой состоит в том, что градиент скорости при условии течения по сосудам является функцией текучести крови. Таким образом, при решении задачи определения скоростей деформации в различных отделах сосудистого русла возникает порочный круг.

Для вычисления средней скорости сдвига может быть использовано следующее соотношение:

$$\dot{\gamma}_{\text{ср}} = 4\bar{V}/r$$

где \bar{V} — средняя скорость кровотока; r — радиус сосуда, $\dot{\gamma}_{\text{ср}}$ — средний градиент скорости.

Учитывая вышесказанное, становится понятно, почему различные авторы далеко не однозначно определяют величины скоростей сдвига в различных отделах сосудистого русла [Соловьев Г.М., Радзивил Г.Г., 1973; Merrill E., Wells R., 1961].

Несмотря на относительно малые скорости кровотока в сосудах зоны микрогемодиализации, небольшие размеры сосудов (диаметр) создают условия для значительных скоростей деформации в артериолах, капиллярах, венах. Даже наличие значительных градиентов давления в отдельных участках микрососудистого русла не обеспечивает большой скорости кровотока вследствие значительного гидродинамического сопротивления.

Сказанное не означает, что не следует придавать значения величинам скоростей деформации в различных сегментах сосудистого русла. Напротив, это важнейший из гемодинамических факторов. Представляется целесообразным обратить внимание на перепады скоростей деформации по ходу сосудистого русла. Именно они создают предпосылки для мгновенного возникновения структурных изменений крови при переходе ее, например, из венул в вены.

Остановимся кратко на некоторых гемореологических эффектах, связанных с гемодинамическими факторами.

Экспериментальными исследованиями установлена зависимость между радиусом сосуда и вязкостью крови в нем [Fahraeus R., 1931]. С уменьшением радиуса капиллярной трубки вязкость крови тоже уменьшается. Это так называемый эффект Фарреуса—Линквиста. По данным некоторых авторов, для его проявления должны иметь место по меньшей мере два граничных условия: во-первых, радиусы сосудов должны не менее чем в 20 раз превышать размер эритроцита и, во-вторых, диаметр сосуда не должен превышать 300—500 мкм [Dintenfass L., 1967].

Описан и обратный эффект Фарреуса—Линквиста, сущность которого состоит в том, что при уменьшении радиуса сосуда до некоторого критического размера вязкость уменьшается, при дальнейшем уменьшении размера наблюдается увеличение вязкости, т.е. обратный эффект [Dintenfass L., 1967]. Между тем некоторые исследователи полагают, что зависимости вязкости крови от радиуса сосуда в реальных условиях кровообращения не наблюдается [Rosenblatt G., 1965].

Третьим специфическим феноменом, характерным для зоны микрогемодиализации, является возникновение в потоке крови так называемой «плазматической зоны», т.е. слоя, свободного от форменных элементов. Это явление связано с неравномерным распределением эритроцитов по радиусу микрососудов. Изучение распределения концентрации эритроцитов при течении крови по разветвляющимся капиллярам показало, что концентрация клеток увеличивается от стенки к оси сосуда [Horshey D., Sung C., 1966; Deakin M., 1967]. Вместе с тем при сопоставлении профиля скоростей в сосуде диаметром около 80 мкм с гистограммой концентрации клеток в том же сосуде связи выявить не удалось [Fung J., 1981]. Важно, что все рассуждения о тупом профиле скоростей неньютоновских жидкостей справедливы и для течения крови в микрососудах [Berman H. et al., 1976].

В настоящее время нет единого толкования этих и других феноменов, возникновение которых характерно для микрососудов. Указанные, а также другие гемореологические эффекты, хорошо представленные в литературе, не обсуждаются нами детально по той лишь простой причине, что их клинические эквиваленты еще не совсем ясны. Факторы, определяющие текучесть крови, представлены на схеме 10.1.

Традиционным для гемореологии является вопрос о выборе реологической модели крови. Еще в 1970 г. Ю.Н. Павловский и соавт. писали, что «...одной из кардинальных и до сих пор не решенных проблем является построение адекватной реологической модели крови, которая хотя бы качественно отражала все надежно установленные экспериментальные факты». Для описания реологического поведения крови использовали модели:

- 1) степенной закон (уравнение 14);
- 2) $\eta(\tau) = \eta_{\infty} + [\eta_0 - \eta_{\infty}] \tau_1/\tau_1 + \tau$;
- 3) модель Гершеля—Балкли (уравнение 15);

$$4) \eta = \eta_0 \left[1 - \left(\frac{\tau_0}{R} \right)^4 \right]^{-1};$$

- 5) модель Кессона (уравнение 16);
 6) модель по J.Fung для крови здорового человека:

$$\tau_0 = (a_1 + a_2 \cdot H)^3,$$

где a_1 и a_2 — константы;

- 7) модель Захарченко:

$$\eta = \eta_\infty \frac{(1+b\sqrt{\dot{\gamma}})}{b\sqrt{\dot{\gamma}}},$$

где η_∞ и b — константы.

Перечень различных моделей можно было бы продолжить, но тот факт, что их много, наводит на мысль о невозможности создания универсальной реологической модели крови. Речь же о принципах, которыми целесообразно руководствоваться при выборе модели для крови, пойдет ниже, в материале, посвященном реометрии.

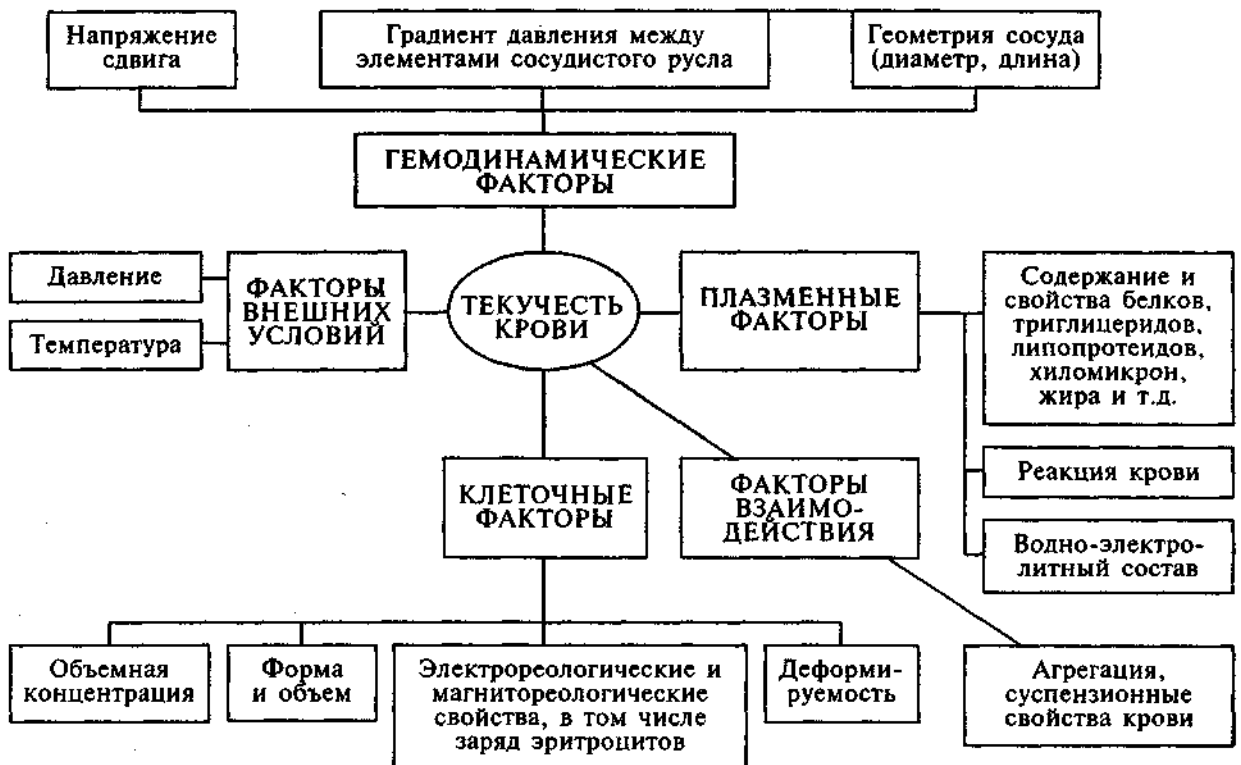
Остановимся несколько подробнее на широко используемой модели Кессона [Casson N., 1959], полученной в 1957 г.:

$$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + (\eta \cdot \dot{\gamma})^{1/2};$$

где величина $\tau_0^{1/2}$ выражает пластическую составляющую и находится как отрезок, отсекаемый кривой течения на оси. Величина $\tau^{1/2}$, параметр η , или, как его называют, кессоновская вязкость, связана с вязкой составляющей течения и определяется как угловой коэффициент кривой, отсекающей $\tau_0^{1/2}$.

При выводе формулы N. Casson постулировал следующие требования для среды, которую предлагается исследовать. Во-первых, эта среда должна представлять собой дисперсную систему. Во-вторых, дисперсная фаза является ньютоновской жидкостью. В-третьих, дисперсная фаза должна представлять собой несольватированные сфероидальные частицы с большим модулем упругости. В качестве среды для своих экспериментальных исследований N. Casson использовал масляную типографскую краску и нашел, что ей присуща псевдопластичность. Он полагал, что причиной псевдопластичности в данном случае был преимущест-

Схема 10.1. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕКУЧЕСТЬ КРОВИ.



венно ориентационный эффект. Характер поведения системы, описываемой автором, определяется по существу тремя механизмами: распадом вначале слабой пространственной структуры, которая определяет псевдопластичность, последующим разрушением более мелких структурных элементов, что объясняет наличие нелинейной вязкости, и, наконец, ориентацией асимметричных агрегатов, формирующих ньютоновскую вязкость. Если, как справедливо считают Б.М. Смольский и соавт. (1970), учесть, что «...Кессон игнорировал взаимодействие между флоккулами, электрокинетические и магнитные явления, а на элементы дисперсной фазы наложил исключительно жесткие ограничения, его схематизацию можно вряд ли признать удовлетворительной». Широкая же применимость модели Кессона является, очевидно, не столько следствием ее универсальности, сколько результатом ее «строгости». Впрочем, автор модели не претендовал на универсальное ее использование. Кроме этого, можно согласиться с мнением С.А. Регирера (1982), что «...популярность уравнения Кессона как реологического закона для крови сложилась исторически, отчасти под влиянием легенды о его "строгом теоретическом выводе"». На самом деле, как это следует из всего вышесказанного, уравнение Кессона было получено для исключительно узкого класса материалов при очень больших допущениях.

В настоящей главе обсуждены лишь те понятия и представления, которые необходимы для понимания сущности реологических свойств крови. Факторы, определяющие реологические свойства крови, рассмотрены и представлены на схеме с целью показать, с одной стороны, их многообразие, а с другой — их взаимосвязь.

Все описанные понятия общей реологии справедливы и для крови, если рассматривать ее как механическую среду, не выполняющую специфических биологических функций. И все-таки реологический анализ крови должен проводиться с учетом того, что в реальных условиях кровообращения гематокритное число не может быть равным, скажем, 0,1, а температура крови не бывает меньше 20°C. В этих случаях кровь уже не выполняет своих биологических функций. Именно поэтому мы не анализируем широкий круг экспериментальных исследований, посвященных влиянию различных факторов на текучесть крови в очень широких диапазонах их изменения. Более того, это уже сделано в монографиях А.М. Чернуха и соавт. (1975) и В.А. Левтова и соавт. (1982).

Обсуждая реологические свойства крови, мы исходили из представлений о крови как о *сплошной среде* (т.е. непрерывно распределенной в занимаемом ею объеме). При этом как бы забывали о том, что она состоит из форменных элементов, молекул, атомов различных веществ и т.д. Такой подход (при котором кровь представляется как сплошная среда — континуум) допустим, но лишь до тех пор, пока объем крови, который мы рассматриваем, или сосуд, по которому она течет, много больше размеров составляющих элементов крови. Очевидно, что движение крови по капилляру, диаметр которого меньше диаметра эритроцита, уже нельзя рассматривать как проблему течения крови, — это проблема движения отдельных эритроцитов по капилляру.

Чем меньше разница между размерами сосуда и движущихся по нему форменных элементов, тем меньше оснований говорить о течении, и, наоборот, чем больше эта разница, тем больше у нас оснований опираться на представление о крови, как о сплошной среде и, следовательно, рассматривать ее движение как течение неньютоновской жидкости. Рассматривая течение крови по сосудам с диаметром, соизмеримым с размерами эритроцита, целесообразно делать акценты на исследовании свойств последних. В остальных случаях, по-видимому, можно ограничиться анализом кривой течения или вязкости крови. Нередко бывает представление, что реологические особенности крови заметно проявляются только в системе микрогемодиализации. Вместе с тем ясно, что капилляры и сосуды большого диаметра есть звенья единой гидравлической системы, все элементы которой тесно связаны между собой. Скорость сдвига в любом отделе системы кровообращения зависит от параметров течения в других ее отделах. Наличие же относительно низких скоростей сдвига, в частности в венозном отделе микроваскулярного русла, создает предпосылки для более отчетливого проявления в нем эффектов агрегации и ориентации форменных элементов.

Оценка крови как неньютоновской жидкости, обладающей признаками псевдопластичности, показывает, что для нее справедливо соотношение 19, и, следовательно, изменение размеров сосуда (при n , например, равном $1/2$) не так сильно понижает перепад давления во всей системе, как в случае ньютоновской жидкости $\Delta P \approx 1/r^2$. Из этого следует весьма важный в практическом отношении вывод, что при прочих равных условиях для увеличения расхода в такой системе выгоднее не изменять радиус сосудов, а увеличивать число сердечных сокращений, так как расход и перепад давления связаны относительно слабо.

Следует также учитывать, что наличие в крови так называемых *временных эффектов* (в частности, тиксотропности) означает, что при строгом подходе должно учитываться время, в течение которого оцениваются реологические параметры крови. Если речь идет об одном кругообороте крови (25 с), то этим временем можно пренебречь, а если о времени отдельных фаз сердечного цикла, — то уже нет. Это вовсе не означает, что адекватная оценка реологических свойств крови невозможна. Напротив, она необходима, однако выбор моделей (реологических уравнений) и критериев должен соответствовать задачам исследования. Более подробно эти вопросы будут рассмотрены ниже в разделе, посвященном реометрии крови.

КРОВООБРАЩЕНИЕ В СОСУДАХ ЗОНЫ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ И ЕГО СВЯЗЬ С СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКОЙ

Система кровообращения, обеспечивая в организме главным образом транспортную функцию, осуществляет доставку в ткани веществ, участвующих в обмене, и удаление конечных его продуктов, а также доставку к функциональным элементам физиологически активных субстратов-факторов гуморальной регуляции. За счет последнего реализуется интегративная функция системы кровообращения. Кроме того, этой же системой в значительной мере обеспечивается постоянство внутренней среды организма — его водный, электролитный и температурный гомеостаз.

Являясь замкнутой, система кровообращения «открыта» во внутреннюю среду организма на уровне нутритивных (обменных) сосудов большого круга и во внешнюю среду — на уровне нутритивных сосудов малого круга, а также сосудов желудочно-кишечного тракта и

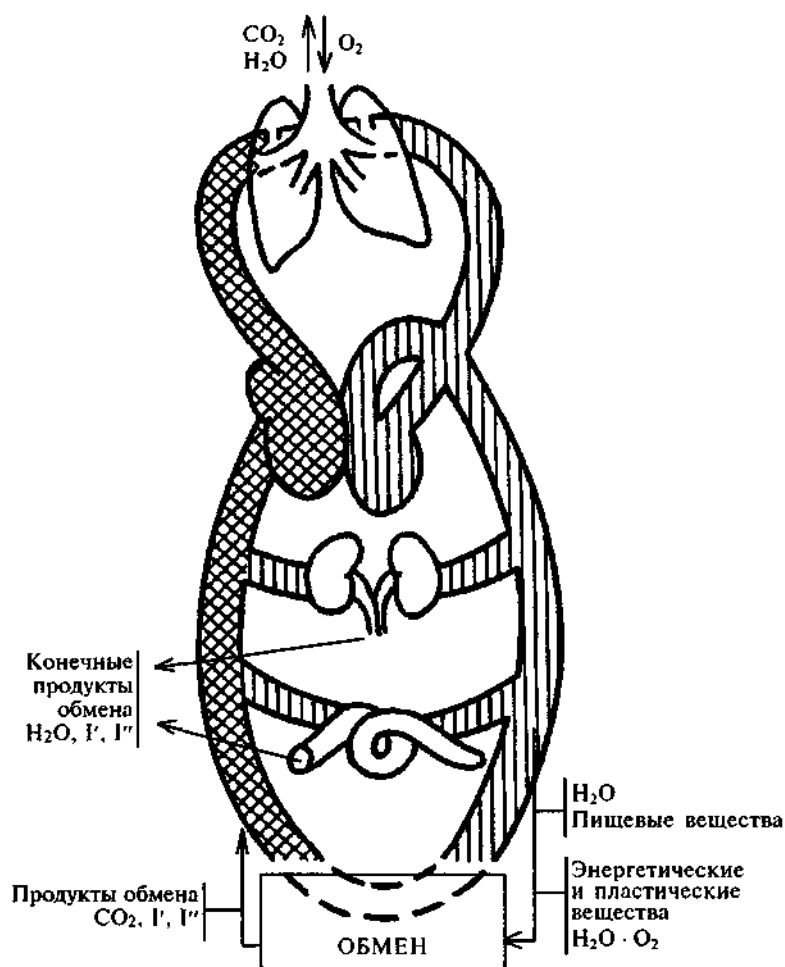


Рис. 10.9. Взаимосвязь системы кровообращения с внутренней средой организма и внешней средой.

почек (рис. 10.9). Двусторонний переход веществ через стенку этих сосудов — транскапиллярный обмен — и является в конечном счете тем актом, ради обеспечения которого существует вся сложная система циркуляции крови.

Факторы, обуславливающие транскапиллярный обмен и интенсивность метаболизма в тканях, регламентируют функции системы кровообращения. К числу таких факторов относятся: суммарная площадь функционирующих нутритивных сосудов (капилляров), соотношение осмо-онкотического давления крови и тканевой жидкости с гидродинамическим сосудистым давлением (сил, обеспечивающих перемещение жидкой части крови и тканевой среды), проницаемость сосудов.

Именно поэтому только совокупная оценка характера распределения кровотока (интенсивности перфузии различных тканей кровью) и обеспечения необходимых для транскапиллярного обмена градиентов гидростатического и онкоосмотического давления позволяет дать достаточно полную характеристику деятельности системы кровообращения. Это становится возможным при комплексном анализе функций сердечно-сосудистой системы применительно к разным функциональным уровням (системному, органному и тканевому) и сопоставлении характера кровоснабжения органов и тканей с интенсивностью обмена в них и прежде всего с их обеспечением кислородом [Селезнев С.А. и др., 1976; Folkow B., Neil E., 1976].

Микроваскулярное звено системы кровообращения, которое входит в нее в качестве составляющего элемента, обуславливающего ее деятельность на любом из функциональных уровней — тканевом, органном или организменном, — является важнейшим компонентом, на котором зиждется вся сердечно-сосудистая система в целом. Функциональным состоянием микроваскулярного русла самым решающим образом определяются важнейшие параметры кровообращения: распределение кровотока, интенсивность кровоснабжения (объем перфузии), градиенты давления на сопряженных участках сосудистого русла. Естественно, что последнее обеспечивается нагнетательной функцией сердца.

Кровообращение применительно к любому из функциональных уровней, будь то системный, органный или тканевый, может быть описано уравнением:

$$\Delta P = Q \cdot W,$$

где ΔP — градиент давления между приводящим (артериальным) и отводящим (венозным) сосудами ($P_a - P_v$); Q — объемная скорость кровотока; W — общее периферическое сопротивление сосудистого русла. Это уравнение, отражая общий объем перфузии и ее условия, в то же время не дает представления о распределении кровотока на уровне микроваскулярного русла: [по нутритивным (через капилляры) и шунтовому путям], а также о распределении кровотока между органами в том случае, если необходимо оценить функции системы кровообращения в целом.

Объемная скорость кровотока на любом из функциональных уровней определяется уравнением

$$Q = V \cdot \bar{U},$$

где Q — объемная скорость кровотока; V — объем циркулирующей крови; \bar{U} — средняя линейная скорость перемещения крови.

Сравнительно небольшой объем крови (5–6 л), находящийся в активной циркуляции у идеального человека [Folkow B., Neil E., 1976], обеспечивает благодаря интенсивному ее перемещению кровоснабжение всех тканей.

Производительность сердца (количество крови, выбрасываемой им в аорту и в легочную артерию) составляет у взрослого человека в покое около 5–5,5 л/мин. При этом в покое функционирует около 25–30 % всех капилляров, в которых содержится лишь около 4–5 % объема циркулирующей крови. Именно этой фракцией и осуществляется обмен между кровью и тканями в покое.

Распределение сердечного выброса между органами и областями тела неодинаково и определяется главным образом интенсивностью обменных процессов в них (рис. 10.10).

При физической нагрузке производительность сердца может возрасти в 5–6 раз. При этом из-за изменений в запросе кислорода и энергетических материалов меняется и соотношение органных фракций: мышечная и кожная достигают 80–85 % сердечного выброса (абсолютное кровоснабжение возрастает в 18–20 раз), миокардиальная — 4–5 % (абсолютное кровоснабжение увеличивается в 4–5 раз), мозговая — 3–4 % (кровоснабжение мозга практически не изменяется), печеночная и желудочно-кишечного тракта — 3–5 % (кровоснабжение этого региона несколько уменьшается), почечная — 2–4 % (кровоснабжение почек

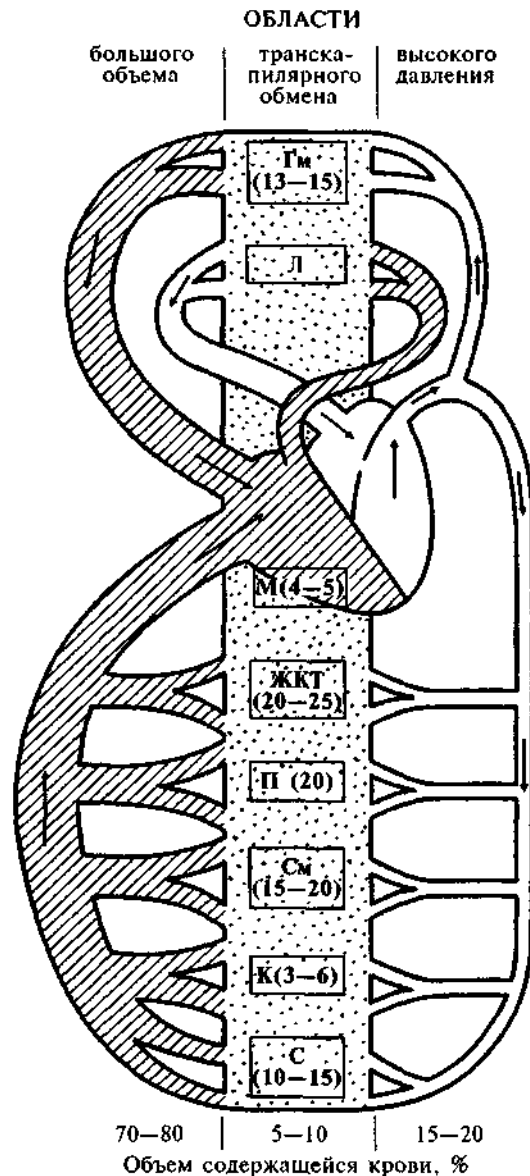


Рис. 10.10. Функциональная схема сердечно-сосудистой системы (по Б. И. Ткаченко, 1979).

Цифры у органов — кровоток в процентах от минутного объема кровообращения: Гм — головной мозг; Л — легкие; М — миокард; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт и печень; П — почки; См — скелетные мышцы; К — кожа; С — скелет (кости, костный мозг, жировая и соединительная ткани).

уменьшается в 1,5–2 раза). При этом меняется и распределение кровотока на тканевом уровне, что определяется особенностями микроциркуляции в каждом из органов.

Прежде чем описать закономерности кровотока в сфере микроциркуляции и его регуляцию, целесообразно дать общую характеристику микроваскулярного русла.

СИСТЕМА МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ (СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ)

Микроваскулярное русло можно рассматривать как подсистему в составе единой системы кровообращения, без которой она была бы разобщена между артериальным и венозным отделами и не представляла бы единого целого. Микрогемодициркуляция является своего рода базисным элементом системы кровообращения и, кроме того, составляющим элементом органов и тканей. Последнее дало основание А.М. Чернуху (1979) предложить концепцию

функционального элемента органа, поддержанную многими исследователями. Согласно этой концепции, в состав функционального элемента органа входят: специфические (паренхиматозные) клетки, соединительнотканые волокна и клетки, выполняющие опорную и трофическую функции, кровеносные сосуды зоны микроциркуляции, лимфатические сосуды, нервные волокна. Таким образом, система микрогемодиализации должна рассматриваться в ее связи с системой кровообращения в целом, с одной стороны, и в ее связи с клеточными элементами органов и обеспечением их функционирования — с другой.

Несмотря на то что история изучения закономерностей кровотока в сосудах, относимых, по современным представлениям, к микровазкулярному руслу, насчитывает более 300 лет, особое внимание детальному исследованию микроциркуляции в разных странах мира стали уделять лишь последние 30 лет.

Нет необходимости подробно описывать историю изучения микроциркуляции, так как она достаточно подробно изложена в ряде монографий [Куприянов В.В. и др., 1975; Чернуха А.М. и др., 1975].

В настоящее время к системе микрогемодиализации (микровазкулярному руслу) принято относить совокупность кровеносных сосудов диаметром 150—200 мкм и менее (т.е. превышающие диаметр эритроцитов не более чем в 10—12 раз).

Описывая составляющие элементы микровазкулярного русла, В. Zweifach (1961), L. Orkin (1967), А.М. Чернуха (1975) относят к ним *ветвящиеся артериолы* с просветом до 30 мкм, *терминальные артериолы* с прекапиллярными сфинктерами диаметром 20—30 мкм, *метартериолы* (15—20 мкм), *артериоловеноулярные анастомозы* (20—40 мкм), капилляры (от 2 до 18 мкм), посткапиллярные вены (20—50 мкм) и мелкие вены диаметром свыше 50 мкм (рис. 10.11). Различные звенья микровазкулярного русла выполняют далеко не равнозначную роль в отношении обеспечения основной задачи системы кровообращения. Это находит отражение в их строении, механизмах регуляции величины просвета и других функций.

Артериальный отдел системы кровообращения является путем транспорта крови в микровазкулярное русло. Деление артерий на все более мелкие существенно не сказывается на строении их стенок, которая остается трехслойной вплоть до мельчайших артериол. Меняется лишь соотношение элементов в слоях [Куприянов В.В. и др., 1975].

Важнейшим функциональным элементом стенок артериол являются гладкомышечные волокна, изменяющие просвет этих сосудов, оказывающих основное сопротивление кровотоку и относящихся, по современной номенклатуре, к категории резистивных. Терминальные артериолы имеют выраженный мышечный слой, а прекапиллярные артериолы или метартериолы в местах отхождения капилляров — кольцеобразные скопления мышечных клеток (прекапиллярные сфинктеры), приток крови в капилляры.

Установлено, что существуют короткие пути, связывающие артериальные и венозные отделы микровазкулярного русла, вокруг которых komponуются капиллярные сети, названные *основными каналами*, частью которых являются метартериолы, имеющие в своей стенке мышечные элементы (см. рис. 10.11).

Основными сосудами микровазкулярного русла, в которых осуществляется обмен между кровью и тканями, являются капилляры, имеющие диаметр от 2 до 12 мкм (реже до 20 мкм) и весьма различную длину. Стенка этих сосудов толщиной 0,5—1 мкм состоит из эндотелиального и базального слоев. Клеточные элементы ее представлены эндотелием и перицитами, а роль не клеточного компонента выполняет базальная мембрана.

Венозная часть микровазкулярного русла начинается с посткапиллярных (собираательных) венул, стенки которых обычно состоят из эндотелия и соединительнотканых элементов. Несколько таких венул образуют более крупные, в которых на уровне первых венозных клапанов появляются гладкомышечные элементы.

Пути оттока по венозному отделу микровазкулярного русла сложны, так как число венозных сосудов, располагающихся в различных направлениях и имеющих многочисленные анастомозы, существенно превышает число артериальных. В венозных сосудах может задерживаться немалое количество крови, а потому регуляция кровотока в венозном отделе микровазкулярного русла имеет большое значение для его функций в целом.

Важным компонентом микровазкулярного русла являются артериоловеноулярные анастомозы, которые обеспечивают возможность наиболее рационального распределения кровотока между органами и внутри их. Строение и функции артериоловеноулярных анастомозов различны. Этим определяется и сложность их оценки. В.В. Куприянов и соавт. (1975) считают, что следует различать два рода шунтирующих сосудов: *истинные* артериоловеноулярные анастомозы, по которым кровь может сбрасываться из артериального русла в венозное лишь в случае необходимости, и анастомозы, функционирующие *постоянно (полушунты)*.

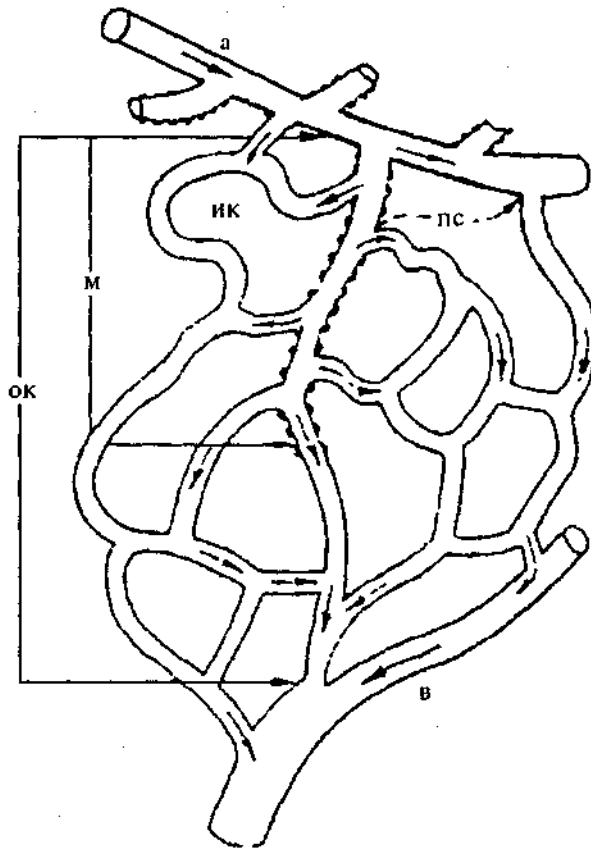


Рис. 10.11. Строение микроваскулярного русла [по L. Orkin, 1967].
 а — артериола; в — венула; пс — прекапиллярные сфинктеры;
 ок — основной канал; м — метартериола; ик — истинные капилляры.

Характер функционирования артериоловеноулярных анастомозов оказывает влияние на регуляцию капиллярного кровотока, распределение тока крови между органами, уровень системного и регионарного давления крови, трансмиссию давления из артериального русла в венозное, артериализацию венозной крови.

Кровоток в системе микроциркуляции характеризуется рядом определенных особенностей, что обуславливается:

- существенным снижением градиента давления на уровне резистивных сосудов микроваскулярного русла (артериолы, прекапиллярные шунты);
- сложной архитектоникой микроваскулярного русла (различные углы отхождения сосудов, разные диаметры их, многообразные связи);
- возможностью значительных вариаций включения шунтирующих сосудов;
- высокой реактивностью большинства компонентов микроваскулярного русла по отношению к нейрогенным, системным и местным гуморальным воздействиям;
- различным значением реологических свойств крови для кровотока по разным участкам микроваскулярного русла (сосудам меньшего или большего диаметра).

Характеризуя кровоток в системе микрогемодиализации в самом общем виде, можно отметить, что в артериальном отделе микроваскулярного русла в обычных условиях выявляется быстрый ламинарный ток крови с концентрацией форменных элементов преимущественно в осевом «слое», а плазмы — в пристеночном. Именно поэтому в терминальных артериолах и метартериолах в зависимости от угла их отхождения могут заметно изменяться соотношения плазмы и форменных элементов: в одних сосудах может течь кровь, содержащая больше форменных элементов, в других — меньше, что было убедительно доказано не только в витальных наблюдениях, но и в модельных опытах [Caro C. et al., 1981]. То же следует сказать и о капиллярах, указанный феномен в которых нередко еще более выражен; через одни из них может проходить большое количество форменных элементов, через другие — меньшее, а в некоторых течет только плазма, лишенная эритроцитов (*плазматические капилляры*).

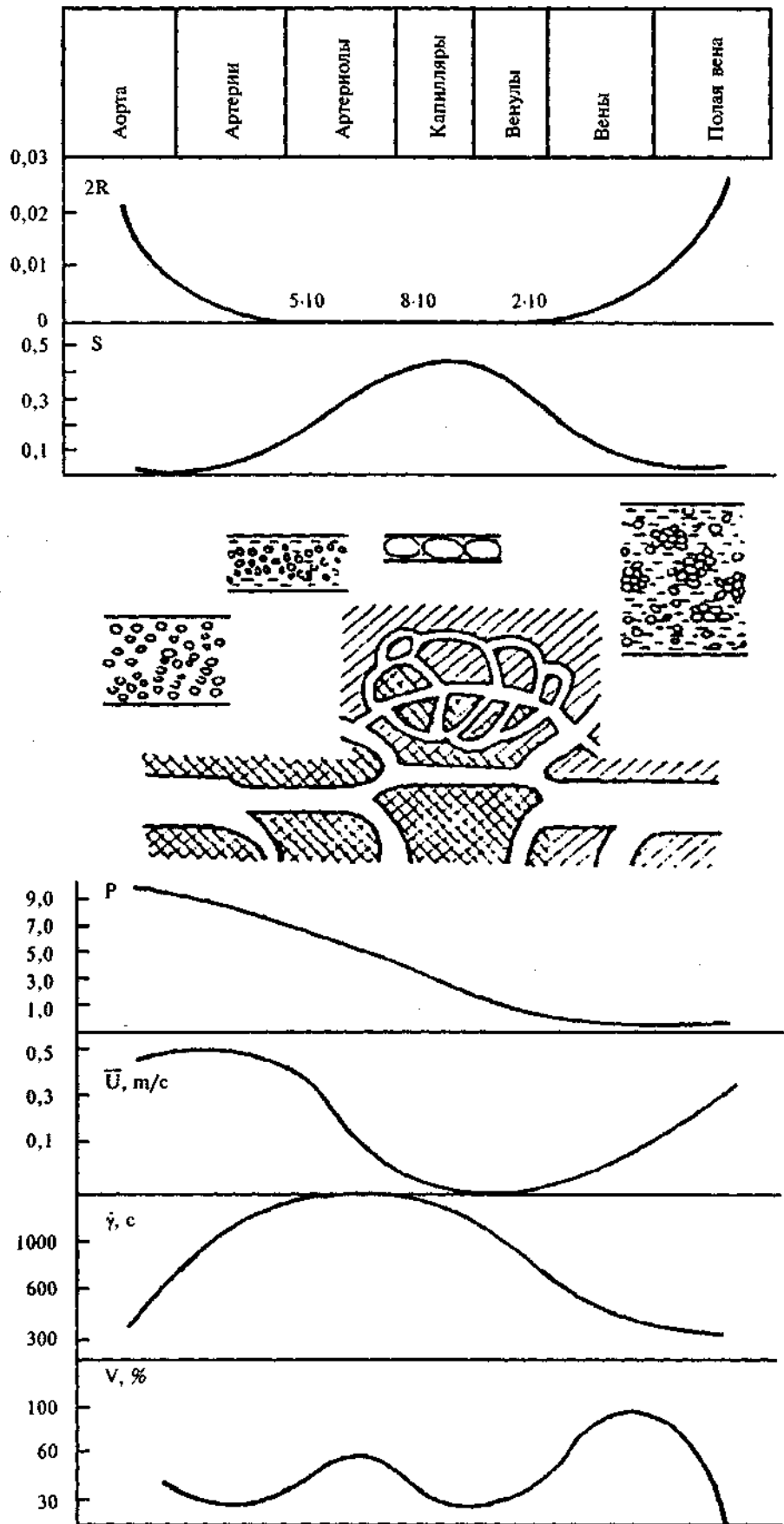


Рис. 10.12. Показатели, отражающие общие закономерности кровотока в сосудистой системе.

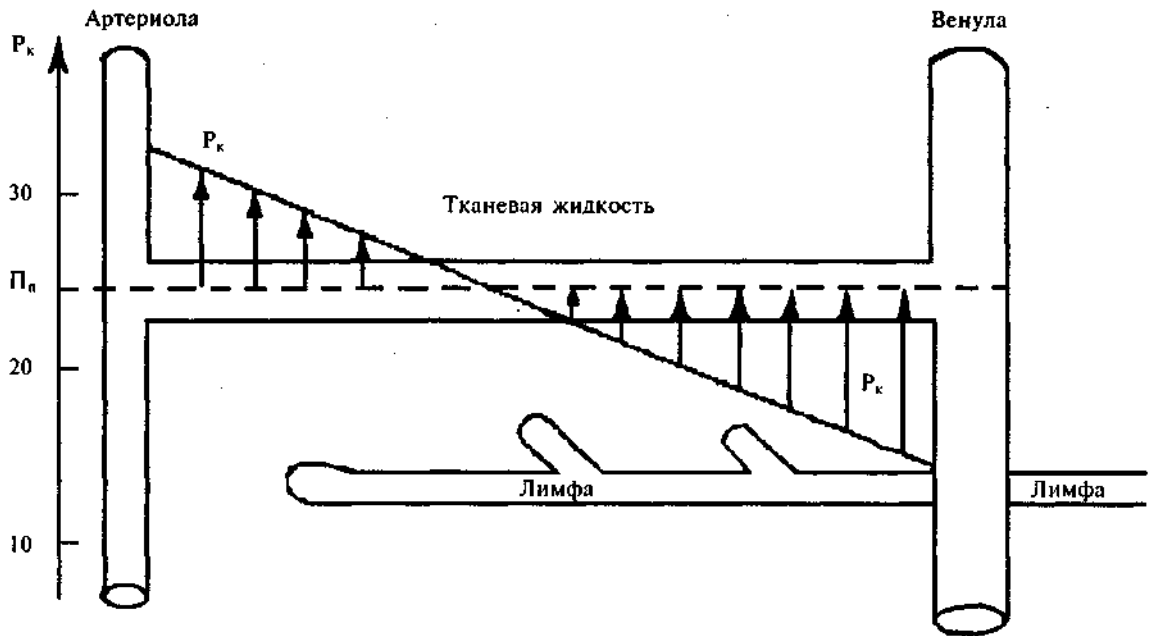


Рис. 10.13. Обмен жидкости между кровью и тканями.

P_k — гидростатическое давление в капилляре; P_p — коллоидно-осмотическое давление плазмы.

Эритроциты в подавляющем большинстве капилляров при прохождении через них деформируются, так как диаметр капилляров, как правило, существенно меньше диаметра эритроцитов. Они движутся «гуськом», будучи отделенными друг от друга слоями плазмы (так называемый столбчатый, или шариковый, кровоток). На выходе из капилляра эритроцит как бы «вываливается» из него. В этот момент может наблюдаться некоторое ускорение движения плазмы и последующих форменных элементов («пробочный» эффект).

В посткапиллярных (собираательных) венах из-за малых скоростей движения крови отмечается рассеяние форменных элементов в потоке. В более же крупных венах и мелких венах, т.е. с увеличением скоростей тока крови, поток вновь становится ламинарным.

Движение крови по артериоловеноулярным анастомозам отличается относительной быстротой и характеризуется значительным пробросом ее, так как между диаметрами сосудов и количеством крови, протекающей через них, при прочих равных условиях имеется следующая взаимосвязь:

$$\frac{Q_1}{Q_2} = \frac{D_1^4}{D_2^4}$$

где Q_1, Q_2 — объемные скорости потока; D_1, D_2 — диаметры сосудов.

Общие закономерности кровотока в различных отделах микроваскулярного русла и их взаимосвязи с геометрией сосудов и гидромеханическими параметрами представлены на рис. 10.12.

Конечной задачей системы кровообращения, как это уже было отмечено ранее, является транспорт веществ к тканям и в обратном направлении. Этот процесс обмена между кровью и тканями, как показано в последние годы, осуществляется не только в капиллярах, но и в посткапиллярных венах.

При характеристике транспорта веществ через стенку капилляра следует рассматривать перенос воды и ионов, а также транспорт более крупных молекул, механизмы которого имеют свои особенности.

Интенсивность обмена жидкости в нутритивных сосудах определяется градиентами гидростатического давления на их входе и выходе, соотношением онкоосмотических сил, свойствами сосудистой стенки. Основные закономерности этого процесса, установленные еще в 1886 г. Старлингом (рис. 10.13), получили последующее подтверждение, а затем были развиты, уточнены и дополнены. В частности, было установлено, что большая роль в их обеспечении принадлежит порам (межэндотелиальным щелям), которые обеспечивают транспорт жидкостей и ионов через капиллярную стенку [Rappeneheimer J. et al., 1951]. Что же касается транспорта более крупных молекул, превышающих по размеру межэндотелиальные щели, то получены убедительные доказательства того, что они проходят через эндотелиальную мембрану путем

включения в цитоплазматические пузырьки (микровезикуляция). Таким путем могут транспортироваться молекулы размером до 50 нм [Чернух А.М. и др., 1975; Caro C. et al., 1981].

Микроваскулярное русло различных органов различается между собой по строению и функциям, но эти различия, на первый взгляд весьма существенные, во многом лишь кажущиеся. По сути дела, практически во всех органах и тканях микроваскулярное русло представлено охарактеризованными ранее компонентами, но их соотношение и взаимосвязи в значительной степени обусловлены расположением и функциями специфических (паренхиматозных) элементов и деятельностью органа в целом. Иными словами, структурная организация функционального элемента органа [Чернух А.М., 1979] всецело подчинена оптимальному отправлению его функции и для различных органов неодинакова.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И СУСПЕНЗИОННЫХ СВОЙСТВ КРОВИ

Возможности инструментальной гемореологии определяют полноту описания реологических свойств крови и существенно влияют на адекватность реологического анализа. Исследование реологических свойств крови не может ограничиваться определением вязкости. Более того, при оценке параметров реологических кривых крови вязкость в классическом смысле не определяется. Это дает основания считать более правильным термин «реометрия», т.е. определение текучих, пластических и других реологических свойств крови. Тем не менее термин «вискозиметрия» бытует в литературе наряду с понятием «реометрия», а в гемореологии встречается даже чаще.

Реометрия крови

Реометрия крови является самостоятельным разделом гемореологии и включает в себя по меньшей мере 3 основных момента:

- избрание реологической модели в соответствии с задачами исследования и представлениями о реологических особенностях крови;
- выбор прибора для исследования;
- определение критериев оценки реологических свойств крови и их расчет. Рассмотрим их последовательно.

Важнейшим является вопрос о выборе модели. Для этого целесообразно руководствоваться по меньшей мере двумя основными соображениями: модель должна соответствовать имеющимся представлениям о внутренней структуре крови и тех изменениях, которые в ней происходят под действием сдвигающего напряжения; далее — целесообразно отдавать предпочтение уравнениям более простым и содержащим по возможности меньшее число параметров [Смольский Б.М. и др., 1970]. Такие требования предъявляются к модели в том случае, если преследуется цель одним уравнением описать поведение крови в возможно более широком диапазоне скоростей деформации.

Наряду с этим существует способ отдельного изучения элементов кривой течения путем проведения реометрии в относительно узком диапазоне градиентов скорости; в пределах этого диапазона используются сравнительно простые реологические уравнения (линейный закон, степенной закон), а значения реологических параметров на участках скоростей деформации, не охваченных при реометрии, находят графической экстраполяцией либо не подвергают анализу вовсе. Возможность использования такого упрощенного подхода определяется конкретными задачами исследования. Необходимость в использовании какого-либо обобщающего реологического уравнения в данном случае отпадает. Обосновывая возможность такого «фрагментарного» реологического анализа, следует подчеркнуть, что при строгом рассмотрении используемых реологических моделей крови становится очевидным: они всегда характеризуют лишь участки кривой течения, никогда не охватывая ее во всем диапазоне скоростей деформации.

Теоретические основы реометрии разработаны достаточно полно. Существенный вклад в этот раздел реологии внесли отечественные исследователи М.П. Волярович, Г.В. Виноградов, П.А. Ребиндер, Г.И. Фукс и др. Предложено значительное количество различных конструкций реометров.

Все существующие реометры принято условно делить на 2 группы: с однородным полем напряжений и деформаций и с относительно неоднородным полем напряжений и деформаций. К

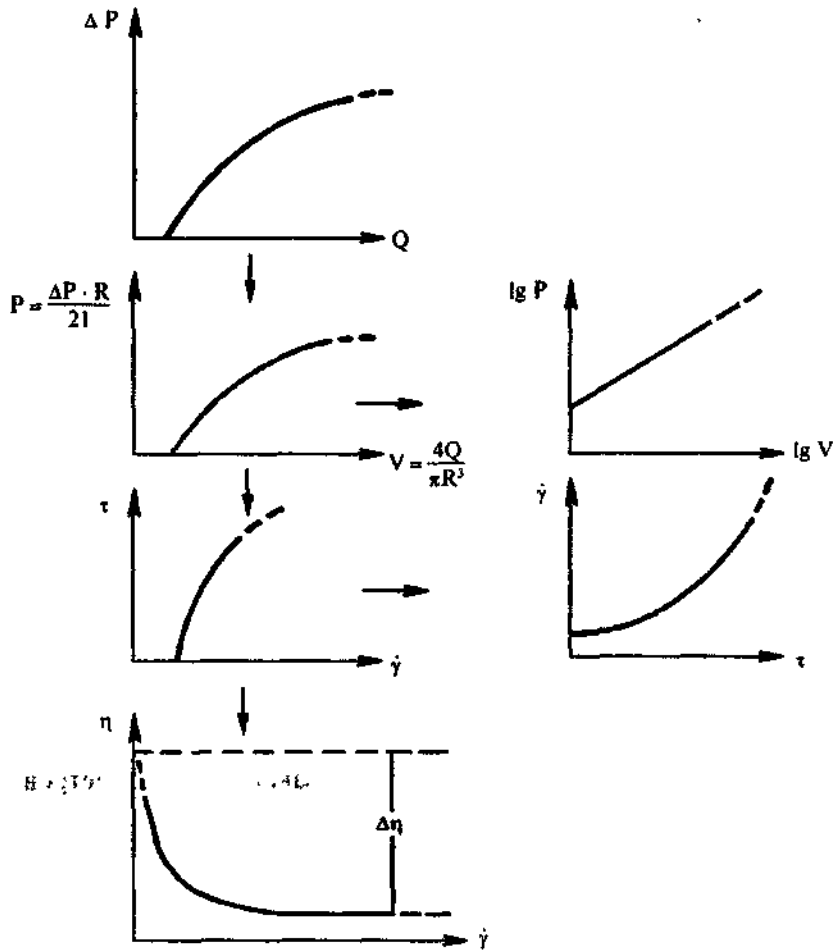


Рис. 10.14. Порядок графического перестроения зависимости «расход—давление», полученной с помощью капиллярного реометра.

первой группе относятся ротационные приборы с различной геометрией рабочих частей (цилиндрические, дисковые, конус—плоскость, биконические и т.д.).

Ко второй группе относятся капиллярные реометры — приборы, основанные на измерении скорости падения шарика (метод Стокса) и тел другой формы в исследуемом образце, а также реометры, принцип действия которых основан на регистрации механических, электрических, акустических колебаний в исследуемом образце.

В настоящее время наибольшее распространение получили два типа реометров — капиллярные и ротационные. Сущность капиллярного метода состоит в прокачивании через капилляр с известными параметрами исследуемого образца крови или плазмы. При этом в соответствии с фиксированными изменениями перепадов давления на концах капилляра измеряется *расход* исследуемого образца крови. На основании полученных данных строится зависимость «давление—расход». После соответствующих преобразований (рис. 10.14) переходят к классическим кривым течения или вязкости. Таким образом, при капиллярной реометрии до эксперимента ориентировочно известен лишь диапазон скоростей деформации, а конкретные градиенты скорости являются вычисляемыми величинами.

В ротационных приборах, напротив, скорость деформации есть величина, *заранее известная*. Более того, ее можно изменить в ходе исследования. В этом заключается одно из принципиальных различий между обсуждаемыми типами реометров. Рассмотрим основные принципы работы, преимущества и недостатки ротационных и капиллярных реометров.

Капиллярные реометры — весьма сложные устройства, позволяющие исследовать реологические свойства в довольно широком диапазоне скоростей деформации. В первом разделе главы было показано, что при течении жидкости по капилляру в соответствии с законом Пуазейля

$$\eta = \Delta P \frac{R^4 \pi}{8lQ}.$$

При фиксированных размерах капилляра R и l по значениям параметров ΔP и Q можно определить вязкость исследуемого образца крови. При этом используется так называемый квазиньютоновский подход, при котором кровь рассматривается как ньютоновская жидкость и характеризуется эквивалентной вязкостью, под которой подразумевается вязкость некоторой ньютоновской жидкости, которая под действием того же перепада давления в измерительном капилляре имеет такой же расход, как и исследуемый образец крови.

Изменяя перепад давления ΔP и определяя расход Q , получаем зависимость $\Delta P \sim f(Q)$. В случае ньютоновской жидкости расходная характеристика представляет собой прямую линию с тангенсом угла наклона:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{Q}{\Delta P} = \frac{R^4 \cdot \pi}{8 \cdot l \cdot \eta}$$

Из этого соотношения следует весьма примечательный факт: наклон прямой зависит от параметров l и Q , т.е. от размеров капилляра и, следовательно, не характеризует свойство исследуемой жидкости. М. Reiner (1963) предложил строить кривую течения в следующих координатах:

$$V = \frac{4Q}{\pi R^3},$$

$$P = \frac{\Delta P \cdot R}{2l},$$

которые он назвал консистентными переменными.

В этом случае тангенс угла наклона кривой уже не зависит от параметров l и R :

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{V}{P} = \frac{8Q \cdot l}{\Delta P \cdot R^4}$$

Графики в координатах консистентных переменных не зависят от размеров капилляра l , таким образом, отражают определенное свойство исследуемого образца крови.

Использование консистентных переменных для крови в диапазоне градиентов скорости, где она ведет себя как псевдопластичная среда, может быть совмещено с аппроксимацией кривой: течения степенным уравнением, которое принимает вид:

$$\frac{\Delta P \cdot R}{2l} = \kappa \left(\frac{4Q}{\pi \cdot R^3} \right)^n$$

При применении двойной логарифмической бумаги графическим изображением соотношения

$$\lg \left(\frac{\Delta P \cdot R}{2l} \right) = \lg \kappa + n \cdot \lg \left(\frac{4Q}{\pi \cdot R^3} \right)$$

будет прямая линия. Тангенс угла наклона этой линии равен n , а отрезок отсекаемой прямой на оси $\lg(\Delta P \cdot R)/2l$ равен k . При этом угол наклона прямой α для крови составит меньше 45° вследствие ее псевдопластичности. Для ньютоновской жидкости угол наклона будет равен 45° , а различие графиков будет состоять лишь в величине отсекаемого отрезка $\lg k$ (рис. 10.15).

При использовании капиллярных реометров возможны следующие допущения: поток крови в капилляре считается ламинарным, при этом перепад давления остается постоянным на всем протяжении капилляра. Принято также допускать, что кровь является несжимаемой жидкостью, а ее температура в течение всего измерения остается неизменной. Для течения в капилляре можно легко получить следующее соотношение для сдвигающего напряжения:

$$\tau_{ст} = \frac{\Delta P \cdot R}{2l},$$

где $\tau_{ст}$ — сдвигающие напряжения на стенке капилляра.

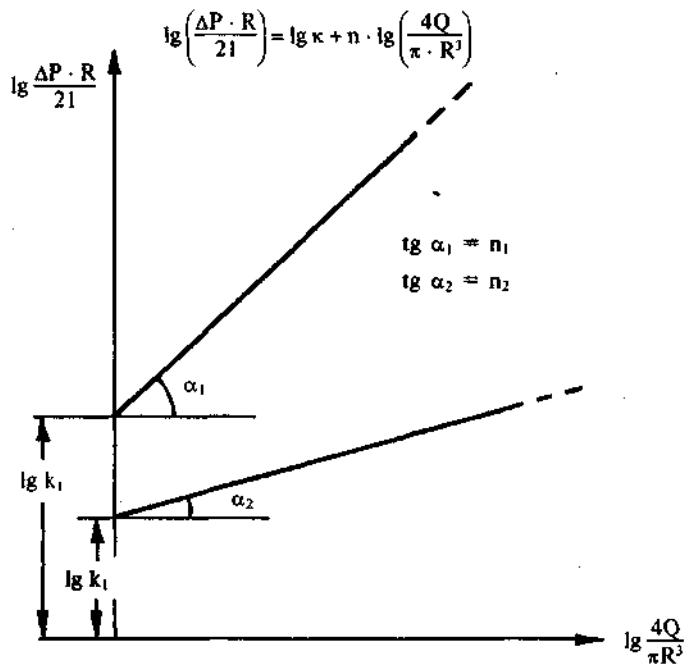


Рис. 10.15. Кривая течения крови, построенная в логарифмических координатах с использованием консистентных переменных.

При построении кривой течения каждому значению касательных напряжений противопоставляется определенная величина скорости деформации. При попытке вычислить истинный градиент скорости, определяемый только касательными напряжениями, возникают трудности, связанные с весьма сложными математическими вычислениями.

Принято считать, что капиллярные реометры не обеспечивают возможности измерения вязкости в достаточно широком диапазоне градиентов скорости, тогда как, используя ротационные вискозиметры, можно создать сколь угодно малые скорости деформации. В действительности же в капиллярных приборах скорости сдвига меняются в пределах от 10^{-1} — 10^{-2} до 10^{-2} — 10^{-7} с^{-1} и, таким образом, соответствуют практически всей области неньютоновского поведения крови [Astatira G., Maggucsi G., 1978]. Более того, существует точка зрения, согласно которой перенос данных реометрии на конкретные объекты должен производиться с соблюдением принципа *геометрического подобия* [Смольский В.М. и др., 1970]. Это дает основания полагать, что при проведении реологических экспериментов с кровью целесообразно по возможности стремиться к получению возможно более широкого спектра градиентов скорости, но и руководствоваться также соображениями экстраполяции данных. Основными достоинствами капиллярных реометров являются простота, надежность, невысокая стоимость.

В то же время при измерении расхода крови через капилляр в зависимости от перепада давления на его концах на результатах измерения сказывается множество факторов, пренебрежение которыми может привести к значительным искажениям результатов.

Эти факторы принято называть ошибками (поправками) капиллярной реометрии. Рассмотрим основные из них [Фукс Г.И., 1956; Bird R. et al., 1977].

1. Ошибка, связанная с затратами части энергии, создаваемой устройством, смещающим кровь по капилляру, на прирост кинетической энергии крови от нуля на входе в капилляр до определенной величины на его выходе, имеет место всегда.

2. Ошибка из-за возникновения эффективного скольжения крови по стенке капилляра, возникающая в результате образования тонкого пристенного слоя плазмы и связанного с ней более тесно, чем остальные слои потока. Эритроциты как бы «скользят» по этой тонкой «пленке». При этом усиление скольжения ведет к увеличению объемного расхода через капилляр при фиксированном перепаде давления на его концах.

3. Ошибка, обусловленная непостоянством градиента давления вдоль капилляра и на его концах.

4. Ошибка неизотермичности, вызванная частичным превращением энергии давления в тепло. Повышение температуры не только уменьшает вязкость крови, но и изменяет ее не-

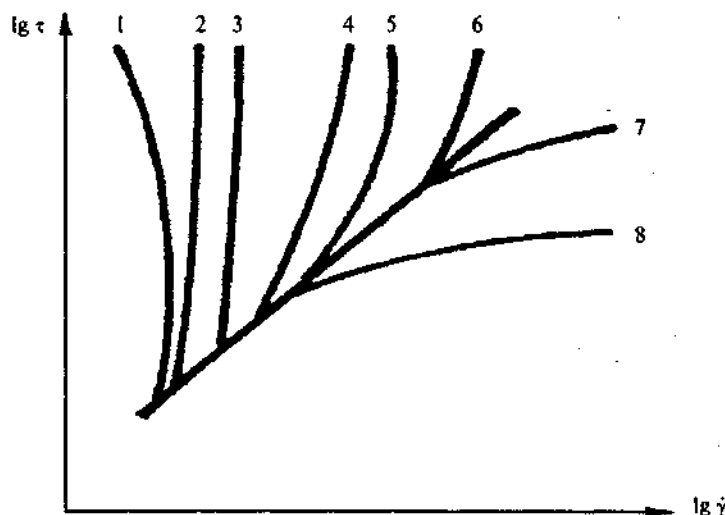


Рис. 10.16. Влияние ошибок капиллярной реометрии на конфигурацию кривой течения.

Отклонения кривой течения, вызываемые ошибками, увеличивающими фактические значения вязкости: 1 — турбулентностью; 2 — адсорбцией; 3 — потерей давления; 4 — упругостью; 5 — «концевыми эффектами»; 6 — кинетической энергией и ошибками, уменьшающими фактические значения вязкости: 7 — пристеночным эффектом; 8 — неизотермичностью.

ньютоновские свойства. Она максимальна при больших скоростях деформации и может быть обусловлена также колебаниями внешней температуры. Применение различных термостабилизирующих устройств позволяет свести погрешность, обусловленную данной ошибкой, к минимуму или исключить вовсе.

5. Ошибка, связанная с входными эффектами, обусловлена тем, что для перехода крови от состояния покоя к развитому течению требуются дополнительные затраты энергии. Эта ошибка имеет место всегда, но может быть сведена к минимуму, если длина рабочего участка капилляра будет по меньшей мере в 150 раз больше, чем его диаметр.

6. Ошибка, обусловленная явлением поверхностной адсорбции. Результат его возникновения является обратным эффекту пристеночного скольжения. Однако его требуется учитывать в трубках диаметром не более 10 мм, когда адсорбционный слой способствует уменьшению объемного расхода за счет снижения эффективного сечения капилляра.

7. Ошибка из-за возникновения турбулентности в потоке крови. Критическим числом Рейнольдса для крови в данных условиях является 700 [Cham S., Kurland G., 1974].

Кроме перечисленных поправок, необходимо учитывать погрешность, связанную с временными эффектами (для крови характерна тиксотропность), эффектами Вейссенберга, поверхностного натяжения и дренажа. Влияние различных ошибок на ход кривой течения иллюстрируется графиками (рис. 10.16). Такое большое количество поправок в данном случае свидетельствует не о порочности метода капиллярной реометрии, а, напротив, о достаточно полном теоретическом его обосновании. Существует несколько способов выявления соответствующих поправок, а именно: 1) тарирование вискозиметра ньютоновскими жидкостями с известной вязкостью; 2) использование капилляров с различной геометрией, подбираемых экспериментальным способом; 3) расчетный способ. Вместе с тем самым практичным является создание такого вискозиметра, в котором все указанные ошибки будут сведены к минимуму посредством оптимального конструктивного решения. В работе Г.И. Фукса (1956) приведены следующие основные конструктивные требования к капиллярным реометрам.

- Для предупреждения турбулентности должно выполняться условие:

$$\frac{R^3}{l} \leq 2Re_{\text{крит}} \cdot \frac{V}{\rho \cdot \Delta P},$$

где ρ — плотность; Re — число Рейнольдса; ΔP — перепад давления на концах капилляра; V — линейная скорость потока.

- Постоянство диаметра рабочей части капилляра выверяется при помощи измерительного микроскопа.

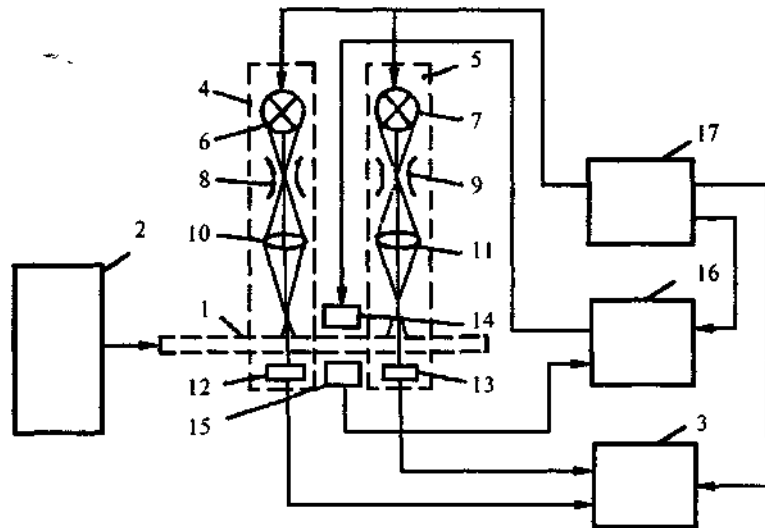


Рис. 10.17. Функциональная схема электронного капиллярного реометра.

1 — измерительный капилляр; 2 — манометрическая трубка; 3 — электронный счетчик времени с индикатором; 4 — датчик начала измерительного участка; 5 — датчик конца измерительного участка; 6, 7 — источники света; 8, 9 — диафрагмы; 10, 11 — микрообъективы; 12, 13 — фоторезисторы; 14 — нагревательный элемент; 15 — датчики температуры; 16 — блок стабилизации температуры; 17 — блок питания.

МНДЗВР-10, ...

- Наряду с указанным соотношением длины и диаметра следует ограничиться диапазоном длины капилляра от 0,08 до 0,2 м, это ограничение максимально уменьшает поправку на «концевые» эффекты.
- Переходы между рабочей и измерительной частью трубки должны быть плавными.

В основу измерения реологических параметров крови капиллярным реометром положена методика, разработанная Б.М. Смольским и соавт. (1970).

В приборе используют сменные стеклянные капилляры, в средней части каждого из которых имеется узкий участок с диаметром, например, 102, 493 и 690 мкм. Рабочей частью капилляра служит узкая зона, широкая часть капилляра используется для измерения расхода крови. Исходя из того что объемный расход крови через участки капилляра с различным сечением одинаков, определение расхода крови через рабочую часть капилляра фактически сводится к определению расхода через измерительный участок. По определяемому расходу рассчитывается эквивалентный градиент скорости в рабочем участке капилляра по формуле:

$$\gamma_{\text{экв}} = \frac{4Q}{\pi r_{\text{раб}}^3},$$

где $r_{\text{раб}}$ — радиус рабочего участка капилляра.

Определение объемного расхода крови через измерительный участок капилляра практически сводится к регистрации скорости истечения крови из него. Один из вариантов принципиальной электронно-оптической схемы капиллярного реометра представлен на рис. 10.17. Необходимая точность измерения в приборе может обеспечиваться электронным счетчиком времени. Запуск и остановка электронного счетчика осуществляются автоматически сигналами фотоэлектронных датчиков, установленных в начале и конце измерительного участка капилляра. Источники света, диафрагмы и объективы формируют световые потоки внутри капилляра, а фоторезисторы преобразуют изменение светового потока при движении крови по капилляру в электрические сигналы. Результат измерения времени прохождения крови по измерительному участку отображается на табло индикатора счетчика времени. Началом отсчета является момент перекрытия светового потока в сечении измерительного участка капилляра столбом движущейся крови. Данные об изменении светового потока преобразуются фотосопротивлением в электрический сигнал, который усиливается микросхемой и формируется в логический «ноль» (0), поступающий на схему совпадения. Аналогично формируется логическая «единица» (1), соответствующая концу измерения.

Все исследования проводят при постоянной температуре (37°C).

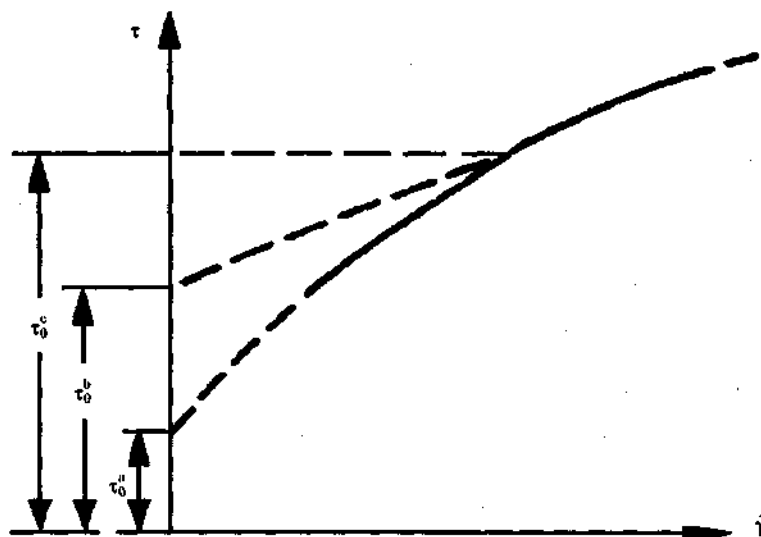


Рис. 10.18. Три способа отыскания предела текучести (объяснение в тексте).

Фактический диаметр капилляра определяется на измерительном микроскопе, а длина — фотографическим способом. Образцы крови перед измерением стабилизируются цитратом натрия в соотношении 1:9. Капилляр перед началом измерения промывают водой, а затем спиртом, раствором аммиака и эфиром. Для построения кривой течения крови при помощи измерительного гемостата создают различные перепады давления на концах капилляра в диапазоне от 10 до 300 мм вод. ст. и при каждом из них определяют объемный расход крови. Зная перепады давлений и соответствующие им величины объемного расхода, можно рассчитать значение эквивалентного градиента скорости и эквивалентной вязкости крови. Описанное устройство может быть использовано для определения пластичности крови путем измерения *статического предельного напряжения сдвига*, которое определяют по критической величине давления, необходимого для смещения столбика крови в капилляре:

$$\Theta = \frac{\Delta P \cdot R}{2l},$$

где Θ — статическое предельное напряжение сдвига.

Из классической реологии известно, что значения предельного статического напряжения сдвига, получаемые таким способом, инвариантны в широких пределах [Фукс Г.И., 1956].

Определение предела текучести, между тем, — один из наиболее сложных вопросов реометрии. Рис. 10.18 иллюстрирует возможность отыскания по меньшей мере трех значений данного реологического параметра для одной и той же кривой течения. Три классических способа определения предела текучести детально описаны R. Houwink еще в 1937 г., но единства взглядов на то, какой из них позволяет определить истинное значение этого параметра, пока нет. Предел текучести τ_0^a есть не что иное, как статическое предельное напряжение сдвига Θ , т.е. минимальное напряжение, при достижении которого фактически начинается течение. Слово «фактически» в данном случае подразумевает наличие начала течения и ниже определенного значения τ_0^a , но это течение не позволяет зарегистрировать разрешающая способность используемого реометра [Фукс Г.И., 1956]. По существу, статическое предельное напряжение сдвига численно равно отрезку оси напряжений, отсекаемому продолжением криволинейного участка кривой течения. Столь же часто используется на практике понятие *динамического предела текучести* τ_0^b . Он определяется как отрезок, отсекаемый на оси напряжения продолжением прямолинейного участка кривой течения. Найденный таким образом предел текучести служит теоретическим пределом текучести жидкости типа Шведова—Бингама, графиком которой является прямолинейный отрезок кривой течения реальной среды и его продолжение до оси напряжений. Если учесть, что, согласно классическим представлениям, с превышением предела текучести структура среды полностью «разрушается» и начинается течение, то становится ясным, почему этот параметр применительно к

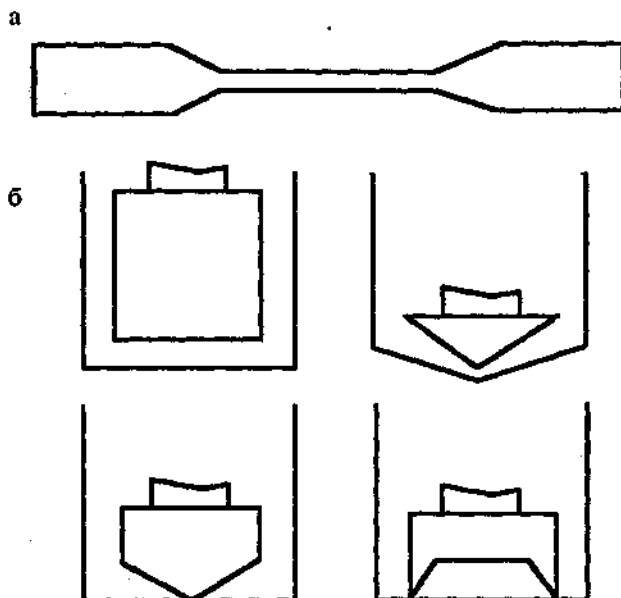


Рис. 10.19. Конфигурации рабочих частей капиллярного (а) и основных типов (б) ротационных реометров.

крови с определенными поправками используется как показатель агрегации ее форменных элементов [Григорьянц Р. А. и др., 1978].

Реже, чем два предыдущих способа, используется определение текучести как напряжения сдвига, начиная с которого зависимость между скоростью деформации и напряжением сдвига становится линейной τ_0° . Это так называемый *условный предел текучести*.

Разница между пределами текучести, определяемыми по трем рассмотренным методикам, весьма значительна и, по нашим данным, может достигать 30—40 %. Характерно, что по мере возрастания гематокритного числа значения пределов текучести, определенные разными способами, отличаются друг от друга в большей степени. Существенно, что статическое предельное напряжение сдвига определяется экспериментальным путем, а динамический и условный пределы текучести находятся путем графических построений. Наш многолетний опыт определения предела текучести различными способами показывает, что статическое предельное напряжение сдвига — показатель, наиболее пригодный для практического использования. Это обусловлено тем, что его величина определяется с наименьшей погрешностью измерения и физически он вполне оправдан.

Наибольшей популярностью для определения вязкости в настоящее время пользуются ротационные реометры. С их помощью получено большинство данных о реологических свойствах крови. Основные отличия ротационных приборов: 1) в них устанавливается непосредственная связь между скоростью деформации и напряжением сдвига; 2) создается значительно более однородное, чем в капиллярных вискозиметрах, поле деформаций и напряжений; 3) возможность исследовать упругие деформации и временные эффекты.

Любой ротационный реометр состоит из двух основных узлов — неподвижного (статора) и подвижного (ротора). В зазор между этими узлами помещают исследуемый образец крови. При вращении ротора со строго фиксированной скоростью крутящий момент передается через исследуемый образец статору, который в свою очередь связан с регистратором крутящего момента. Изменяя скорость вращения ротора (тем самым в отличие от капиллярного реометра задаются вполне определенные величины скорости деформации), фиксируют соответствующие изменения крутящих моментов.

Ротационные вискозиметры отличаются друг от друга конфигурацией рабочих узлов (рис. 10.19). Основным отличием приборов с разной формой ротора и статора является различная степень однородности создаваемого поля напряжений. Так, например, в соосно-цилиндрическом вискозиметре никогда не удастся достичь такого однородного сдвига, как в реометре типа «конус—плоскость». Это обусловлено конструктивными трудностями. Деление на ротор и статор весьма условно, так как существуют измерители крутящего момента, основанные на том, что при его возникновении момент вращения мгновенно компенсирует-

ся электромагнитами с целью удержать «ротор» на месте, а регистрируется напряжение на обмотках удерживающих электромагнитов, пропорциональное моменту кручения. При этом как ротор, так и статор остаются неподвижными.

В приборе типа «конус—плоскость» зазор между ротором и статором гораздо меньше, чем в соосно-цилиндрическом, что дает возможность пользоваться сравнительно небольшим количеством крови для исследования, облегчает соблюдение условия изотермичности исследуемого образца.

Таким образом, оба типа вискозиметров (капиллярные и ротационные) могут быть условно классифицированы по двум основным признакам: по степени неоднородности создаваемого поля напряжения и по количеству конструктивных трудностей, которые приходится преодолевать при создании прибора.

Проиллюстрируем основные реологические соотношения для ротационных реометров на примере соосно-цилиндрического с высотой стакана статора h , радиусами ротора и статора R_p и R_c соответственно.

Статор испытывает крутящий момент:

$$M = F \cdot R_c,$$

где M — крутящий момент (н·м), а R_c — длина плеча, равная радиусу стакана статора.

$$F = 2\pi R_c \tau_{ct} h;$$

$$M = 2\pi R_c^2 \tau_{ct} h;$$

$$\tau_{ct} = \frac{M}{2\pi R_c^2 h}.$$

Скорость сдвига определяется из соотношения

$$\gamma = \frac{2\varphi R_c^2}{R_c^2 - R_p^2},$$

где φ — угловая скорость.

Соотношение размеров ротора и статора определяется величиной

$$\alpha = \frac{R_c - R_p}{R_c}.$$

При достаточно небольшом зазоре величина α очень мала.

$$\frac{R_p}{R_c} = 1 - \alpha,$$

тогда после подстановки получаем:

$$\gamma = \frac{2\varphi}{1 - (1 - \alpha)^2} = \frac{2\varphi}{\alpha(2 - \alpha)} \approx \frac{\varphi}{\alpha}.$$

Из этого соотношения следует важный практический вывод: γ можно регулировать, изменяя угловую скорость φ и зазор между соосными цилиндрами $d = R_c - R_p$.

Исходя из соотношений, полученных для τ_{ct} и γ , можно перейти в общем виде к выражению для вязкости:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} = \frac{M/2\pi R_c^2 h}{\varphi/\alpha},$$

где величины α и $2\pi R_c^2 h$ — постоянные для данного прибора, φ — регулируемая величина, а M — регистрируемый параметр.

Между тем ротационные реометры имеют определенные недостатки. Основной причиной погрешностей ротационной реометрии являются концевые эффекты вблизи торцов цилиндров, которые полностью устранить весьма трудно. Кроме того, необходимо учитывать

тепловыделения, возникающие в исследуемом образце. Образующееся тепло не уносится потоком крови, как это происходит в капиллярных приборах, и может внести существенную ошибку в результаты измерений.

Представляется, что правильнее было бы не противопоставлять два описанных типа реометров, а, напротив, рассматривать их как методы, дополняющие друг друга при проведении комплексного реологического анализа [Смольский Б.М. и др., 1970].

Результаты реометрии крови не могут быть оценены одним значением вязкости, без учета ее зависимости от скорости деформации. Наиболее полная реологическая информация содержится в кривой течения или вязкости, поэтому анализу обычно подвергаются отдельные параметры этих кривых, чаще кривой вязкости. Наибольший интерес представляют зависимость вязкости от градиента скорости и степень отклонения крови от ньютоновского поведения, которая характеризуется степенью кривизны зависимости $\eta \sim f(\dot{\gamma})$. На практике целесообразно использовать наиболее простые критерии оценки текучести свойств крови.

Известно, что по результатам рутинной реометрии для крови, как и других нелинейно-вязкопластичных материалов (псевдопластичных), на кривой течения могут быть выделены три участка: области наименьшей и наибольшей асимптотической вязкости и область аномальной вязкости. М. Reiner (1963) предложил для оценки текучих свойств неньютоновских жидкостей два критерия, которые с успехом можно использовать в гемореологии:

$$\eta_{\text{отн}} = \frac{\eta_{\text{max}}}{\eta_{\text{min}}},$$

где η_{max} и η_{min} — соответственно коэффициенты наибольшей и наименьшей асимптотической вязкости;

$$\Delta\eta = \frac{\eta_{\text{max}} - \eta_{\text{min}}}{\dot{\gamma}_{\text{max}} - \dot{\gamma}_{\text{min}}},$$

где $\dot{\gamma}_{\text{max}}$ и $\dot{\gamma}_{\text{min}}$ — значения скорости деформации, при которых наблюдается η_{max} и η_{min} ; $\Delta\eta$ — градиент снижения вязкости.

Применительно к крови для получения $\Delta\eta$ используют следующие соотношения:

$$\Delta\eta' = \frac{\eta_{10} - \eta_{150}}{\dot{\gamma}_{150} - \dot{\gamma}_{10}} = \frac{\eta_{10} - \eta_{150}}{140},$$

где η_{10} и η_{150} — вязкость крови при скоростях деформации 10 c^{-1} и 150 c^{-1} соответственно; $\dot{\gamma}_{150}$ и $\dot{\gamma}_{10}$ — градиенты скорости 150 c^{-1} и 10 c^{-1} ;

$$\Delta\eta'' = \frac{\eta_1 - \eta_{70}}{\dot{\gamma}_{70} - \dot{\gamma}_1} = \frac{\eta_1 - \eta_{70}}{69},$$

где η_1 и η_{70} — вязкость крови при скоростях деформации $1,0 \text{ c}^{-1}$ и 70 c^{-1} соответственно; $\dot{\gamma}_1$, $\dot{\gamma}_{70}$ — значения градиентов скорости 1 c^{-1} и 70 c^{-1} .

Показатель $\Delta\eta''$ мы использовали нами при обработке данных, полученных с помощью ротационного соосно-цилиндрического вискозиметра. Другим способом характеристики нелинейного участка кривой вязкости или течения крови в целом является его параметрическое описание. Участок переменной вязкости, который удается выявить при реометрии крови, удовлетворительно аппроксимируется, например, степенной зависимостью. Это означает, что в координатах $\lg \eta \sim \lg \dot{\gamma}$ или $\lg \eta \sim \lg \dot{\gamma}$ участок переменной вязкости превращается в прямую линию. Реологическими параметрами при этом являются n и k , причем параметр n является мерой нелинейности кривой течения.

Учитывая, что реологические параметры крови в значительной мере зависят от величины гематокритного числа, заслуживает внимания рассмотрение так называемых стабилизированных или приведенных реологических характеристик. Целью введения этих характеристик является получение показателей вязкости, инвариантных по отношению к гематокритному числу. В.А. Аграненко (1980), В.А. Аграненко и соавт. (1981) предлагают стабилизированный показатель предела текучести или, как они его называют, коэффициент агрегации:

$$A = \frac{\tau_0}{(H-7)^3} \quad \text{или} \quad A = \frac{\tau_0}{(H-5)^3},$$

где A — коэффициент агрегации, н/м^2 ; τ_0 — предел текучести. Аналогичный показатель использовали Р.А. Григорьянц и соавт. (1978). Эти же авторы для исключения влияния гематокритного числа на вязкость крови используют показатель структурной вязкости:

$$\beta = \frac{\ln \eta_1}{H} \quad \text{или} \quad \beta = \frac{\ln \eta_{1,3}}{H},$$

где β — показатель структурной вязкости, Па·с; η_1 — коэффициент вязкости при скорости деформации 1 с^{-1} .

Систему «приведенных» показателей широко применяют в классической реологии. Общий алгоритм расчета приведенных показателей имеет следующий вид [Фукс Г.И., 1956; Цветков В.Н. и др., 1965]

- Расчет относительной вязкости η_1^0 :

$$\eta_1^0 = \frac{\eta}{\eta_0},$$

где η — вязкость исследуемого образца при данной скорости деформации; η_0 — вязкость известной ньютоновской жидкости (обычно воды).

- Расчет удельной или специфической вязкости η_2^0 :

$$\eta_2^0 = \frac{\eta}{\eta_0} - 1 = \eta_1^0 - 1.$$

- Расчет логарифмической вязкости η_3^0 :

$$\eta_3^0 = \frac{\ln \eta_1^0}{C},$$

где $\ln \eta_1^0$ — натуральный логарифм относительной вязкости; C — процентная концентрация суспензии.

- Расчет приведенной или приведенной удельной вязкости η_4^0 :

$$\eta_4^0 = \frac{\eta_2^0}{C}.$$

Смысл показателя заключается в том, что при отсутствии эффекта взаимодействия между частицами дисперсной фазы он является функцией величины этих частиц и не зависит от их концентрации.

- Расчет характеристической или истинной внутренней вязкости раствора, содержащего взаимодействующие частицы η_5^0 :

$$\eta_5^0 = \frac{\eta_2^0}{C_{C \rightarrow 0}} \quad \text{или} \quad \eta_5^0 = \lim_{C \rightarrow 0} \eta_4^0 = \lim_{C \rightarrow 0} (\eta_4^0 - 1/C).$$

Символ $C \rightarrow 0$ означает, что имеется в виду экстраполяция данного отношения на нулевую концентрацию. Такой показатель целесообразно рассчитывать в том случае, если имеет место взаимодействие между частицами.

- Расчет характеристической логарифмической вязкости η_6^0 :

$$\eta_6^0 = \frac{\ln \eta_1^0}{C_{C \rightarrow 0}}.$$

Эффективность расчета приведенных показателей при выполнении гемореологического анализа весьма высокая. Например, Э.К. Цибулькин и соавт. (1982) установили, что если в формулах использовать в качестве показателя концентрации вещества (C) величину гематокрита, то параметр

$$\eta_5^0 = \lim_{C \rightarrow 0} \frac{\eta_1^0 - 1}{H}.$$

аналогичен характеристической вязкости и отражает главным образом гидродинамические свойства отдельных эритроцитов, в частности их геометрические пропорции.

Из приведенных материалов становится очевидным стремление исследователей увязать интегральные гемореологические параметры — предел текучести и вязкость при различных скоростях деформации со свойствами эритроцитов. Это понятно, так как их роль в неньютоновском поведении крови наибольшая, а применительно к движению крови по сосудам, диа-

метр которых соизмерим с размерами эритроцита, на первый план выступают именно механические свойства форменных элементов.

По-видимому, нельзя дать строгих рекомендаций в отношении того, каким из обсуждаемых критериев нужно пользоваться. Предпочтение следует отдавать тем критериям, которые в большей степени соответствуют замыслу исследования. Что же касается клинической практики, то представляется целесообразным использовать наиболее доступные критерии, например расчет градиентов снижения вязкости.

Подготовка проб для реометрии обычно включает добавление к ней цитрата натрия или гепарина. В настоящее время затруднительно отдать предпочтение тому или иному способу предотвращения свертывания. Анализ данных ротационной и капиллярной реометрии здоровых людей показал, что между этими способами нет существенных различий. Тем не менее целесообразно придерживаться одной методики стабилизации крови.

В настоящее время важное значение имеет определение деформируемости эритроцитов («внутренней» вязкости). S. Charm и G. Kurland (1974) описывают несколько способов определения упругих деформаций в эритроцитах: 1) реометрию эритроцитной массы ($H = 0,90-0,98$); 2) фильтрационные методы, 3) гравитационные методы.

Наиболее простыми являются гравитационные методы. Сущность их состоит в центрифугировании исследуемого образца крови, при этом чем дольше деформируемость эритроцитов, тем плотнее будет их «упаковка» после центрифугирования. В качестве критериев оценки деформируемости служат либо скорость «упаковки» форменных элементов при центрифугировании, либо прирост слоя плазмы после повторного центрифугирования. Достоинствами метода являются его простота и доступность. В то же время на процесс «упаковки» форменных элементов (в цельной крови) влияют и иные факторы — концентрация белков в плазме, наличие других форменных элементов (не эритроцитов) и т.д., что повышает погрешность методики.

Сущность фильтрационных методов сводится к определению давления, испытываемого сеткой с мелкой ячейкой при активном «продавливании» через нее исследуемого образца крови [Swan R. et al., 1964]. При измерении необходимо учитывать размеры ячеек — они не должны быть слишком крупными, так как при этом доля деформируемости в суммарном давлении на сетку уменьшается, что приводит к увеличению погрешности измерения. Чрезмерно маленькие ячейки также приводят к большим погрешностям измерения, но уже при наличии в крови эритроцитарных агрегатов. В настоящее время популярность этого метода несколько уменьшилась.

Широко распространенным методом исследования упругости эритроцитов является ротационная и капиллярная реометрия эритроцитной массы, повышение вязкости которой расценивается как снижение деформируемости эритроцитов.

Перспективным для определения деформируемости эритроцитов может стать использование ультразвукового метода. Такая возможность базируется на наличии зависимости скорости распространения и затухания акустической волны от свойств вещества. По скорости звука или ультразвука могут быть определены и упругие свойства эритроцитов.

Не менее перспективным для исследования текучести крови и деформируемости эритроцитов является метод ядерного магнитного резонанса [Bene G. et al., 1981].

Исследование процесса агрегации форменных элементов крови

Агрегация форменных элементов крови (преимущественно эритроцитов) — один из важнейших патологических феноменов, возникающих в системе микроциркуляции. Это и обуславливает важность его количественного описания. Существует несколько способов оценки агрегации эритроцитов.

1. Метод, основанный на прижизненной биомикроскопии. Недостатками метода являются: субъективность в оценке степени агрегации, трудоемкость, необходимость микроскопирования. Достоинством оценки агрегации эритроцитов путем прижизненной биомикроскопии является возможность с абсолютной достоверностью установить фактическое наличие агрегации или дезагрегации.

2. Реоскопия — по существу является ротационной или капиллярной (капилляр с внутренним сечением в виде щели) реометрией с той лишь особенностью, что рабочие части прибора прозрачны. Это позволяет исследовать процесс агрегации и дезагрегации в

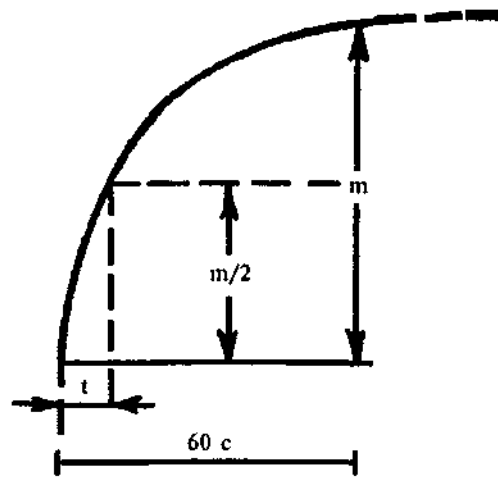


Рис. 10.20. Внешний вид агрегатограммы и определение индекса агрегации методом силлектометрии (объяснение в тексте).

зависимости от скорости деформации [Goldstone J. et al., 1970]. Использование реоскопии позволяет охарактеризовать агрегацию эритроцитов в отношении размеров и формы агрегатов. Реоскопические исследования осуществляются со взвешами эритроцитов и с цельной кровью.

3. Метод оценки агрегации эритроцитов по скорости их оседания наиболее прост, но и наименее надежен. Между тем увеличенная СОЭ в подавляющем большинстве случаев свидетельствует о наличии феномена агрегации [Левтов В.А. и др., 1982].

4. Расчетный метод определения степени агрегации по L. Dintenfass (1962): его суть состоит в вычислении отношения объема свободно осевших форменных элементов (при полном их осаждении) к объему форменных элементов, осажденных принудительно (центрифугированием). К расчетным методам можно отнести также оценку феномена агрегации форменных элементов крови по кривым течения или вязкости.

5. Фильтрационные методы оценки агрегации по существу аналогичны фильтрационным методикам определения деформируемости эритроцитов.

6. Фотометрический метод количественного определения агрегации эритроцитов. Существует по меньшей мере два варианта его. Первый заключается в регистрации изменения оптической плотности взвеси отмытых эритроцитов ($100\ 000 \pm 20\ 000$ эритроцитов в 1 мкл) под влиянием вещества, вызывающего агрегацию, — индуктора агрегации. В качестве индуктора используется, например, краситель алциановый голубой, который, по мнению O'Brien (1971), уменьшает заряд эритроцитов и тем самым облегчает образование конгломератов клеток. Изменения оптической плотности исследуемой суспензии эритроцитов регистрируются по времени графически. Критерием оценки степени агрегации служит скорость изменения оптического сигнала. Недостатком метода является длительная подготовка проб, в процессе которой нарушаются существующие в цельной крови межэритроцитарные взаимодействия. По-видимому, используя этот метод, можно достоверно судить лишь о способности суспензии эритроцитов в буферном растворе с рН 7,4 изменять оптическую плотность под влиянием конкретного индуктора агрегации.

Вторым вариантом фотометрического метода является так называемая силлектометрия. В основу метода положена графическая регистрация уменьшения интенсивности света, рассеиваемого кровью после прекращения перемешивания исследуемого образца. Заслуга теоретической разработки этого метода принадлежит отечественным исследователям, разработки которых в этом направлении обобщены в монографии «Реология крови» [Левтов В.А. и др., 1982].

В качестве основного критерия для оценки агрегации эритроцитов используется индекс агрегации, рассчитываемый как единица, деленная на время, в течение которого амплитуда агрегатограммы уменьшается вдвое (рис. 10.20). При усилении процесса агрегации эритроцитов скорость изменения оптического сигнала возрастает и коэффициент агрегации увеличивается. Соответственно уменьшается площадь под агрегатограммой. При нанесении данных агрегатометрии на логарифмическую бумагу получается прямая линия. Тангенс угла на-

клона этой прямой к оси времени также может быть использован в качестве показателя агрегации эритроцитов.

Сопоставление данных, полученных силектометрическим методом и методом витальной микроскопии, показывает качественное совпадение результатов.

Исследование суспензионной стабильности крови

Реологические параметры крови самым тесным образом связаны с ее суспензионными свойствами. Эти свойства крови характеризуются ее стабильностью, т.е. способностью форменных элементов находиться во взвешенном состоянии в плазме и не взаимодействовать между собой. Таким образом, понятие суспензионной стабильности крови шире, чем понятие агрегации, так как агрегационная устойчивость — лишь один из факторов, определяющих суспензионную стабильность. На практике обычно имеют дело с седиментационной устойчивостью крови, под которой понимают способность форменных элементов оседать в стандартных условиях. Процесс оседания исследуют при помощи седиментометрии, включающей несколько методик.

Процесс седиментации форменных элементов крови весьма сложен. Его изучению посвящены детальные исследования [Чижевский А.А., 1980; Левтов В.А. и др., 1982].

В клинической практике целесообразно использовать простейшую седиментометрическую методику — построение зависимости СОЭ ~ f(t), называемую СОЭ-граммой. Это своего рода интегральный показатель суспензионной стабильности крови. Если кровь содержит эритроцитарные агрегаты, скорость оседания увеличивается. Увеличение скорости оседания приводит к ускоренному перемещению плазмы против сил гравитации. Ускорение этого своеобразного тока плазмы является вторичным по отношению к начальному увеличению скорости оседания за счет агрегации.

Скорость оседания форменных элементов и их агрегатов подчиняется закону Стокса:

$$V = \frac{2r^2g}{9\eta} (\rho_1 - \rho_2).$$

где g — ускорение силы тяжести, ρ_1 — плотность дисперсной фазы, ρ_2 — плотность дисперсионной среды, r — радиус частиц, η — вязкость дисперсионной среды.

Очевидно, что $V \sim r^2$ и $V \sim 1/\eta$. Таким образом, укрупнение частиц (или их агрегатов), т.е. увеличение r и соответствующее уменьшение вязкости плазмы (η) ведут к закономерному увеличению скорости оседания. Характерно, что зависимость от радиуса частиц более сильная, так как радиус в уравнении возводится в квадрат.

СОЭ-грамму можно строить двумя способами: откладывая от оси ординат абсолютное значение высоты слоя плазмы или его процент по отношению к длине капилляра. При использовании стандартного капилляра длиной 0,1 м эти величины совпадают. Следует отметить, что для оценки суспензионной стабильности нежелательно добавление таких количеств антикоагулянтов, которые могут разбавлять кровь, как это происходит при определении СОЭ в классическом варианте. Для предупреждения свертывания крови предпочтительнее добавлять к ней лишь небольшое количество гепарина.

Изменения реакции седиментации во времени оказываются далеко не идентичными в норме и патологии. Вероятно, целесообразно рассматривать и сравнивать площади, описываемые кривыми седиментации, рассчитывая суспензионную стабильность крови (ССК) по следующей формуле:

$$ССК = S = \int_0^c C(t) dt,$$

где С — максимальный размах СОЭ-граммы.

Суспензионная стабильность крови, несомненно, должна оцениваться при характеристике ее реологических свойств. Необходимость такой оценки явствует и из чувствительности данного показателя, о которой можно судить по широкому использованию СОЭ в качестве неспецифического теста при лабораторной диагностике самых различных заболеваний. Положение показателей суспензионной стабильности крови к оценке ее текучести достаточно сложно, оно должно осуществляться в комплексном анализе с привлечением других показателей, отражающих реологические свойства, прежде всего с показателями агрегации форменных элементов.

Суспензионная стабильность крови и агрегация форменных элементов тесно связаны с величиной электрического заряда эритроцитов (потенциала). Заряд эритроцита определяется из соотношения G. Seaman (1971):

$$\zeta = \frac{\text{ЭФП} \cdot \eta}{\epsilon_0 \epsilon},$$

где ЭФП — электрофоретическая подвижность эритроцитов, ϵ_0 — электрическая постоянная, ϵ — диэлектрическая проницаемость крови.

Электрофоретическую подвижность эритроцитов в свою очередь рассчитывают по формуле:

$$\text{ЭФП} = \frac{V}{E},$$

где V — скорость движения эритроцитов в электромагнитном поле; E — напряженность электрического поля.

Электрофоретическая подвижность измеряется при помощи специальных устройств, основным узлом которых является прозрачная камера, позволяющая наблюдать движение эритроцитов в электромагнитном поле. Устройства отличаются друг от друга формой и размерами камер. Наиболее широко распространены цилиндрическая [Abramson H., 1930] и шелевая прямоугольная камеры [Харомоненко С.С., Ракитянская А.А., 1974]. Достоинства и недостатки различных конструкций весьма подробно изложены в соответствующей литературе. Между тем результаты определения ЭФП в различных камерах мало отличаются друг от друга. Так, электрофоретическая подвижность эритроцитов, измеренная в цилиндрической камере, составляет $1,3 \cdot 10^{-8}$ м²/Вс, а в камере С.С. Харомоненко — $1,32 \cdot 10^{-8}$ м²/Вс.

Заряд эритроцита в среднем составляет $(16-18) \cdot 10^{-3}$ В. [Харомоненко С.С., Ракитянская А.А., 1974]. Между тем существует точка зрения, что в действительности он несколько больше, а именно: $(25,1 \pm 0,44) \cdot 10^{-3}$ В [Мищук И.И., 1979]. Последний результат получен при помощи метода подвижной границы, разработанного автором. Предлагаемая методика в отличие от существующих не требует разведения крови. Это весьма ценно, так как, с одной стороны, метод исключает изменение дзета-потенциала за счет нарушения существующего в цельной крови гидропонного равновесия, а с другой — соответствует современной тенденции в медицинской лабораторной технике — стремлению к сокращению времени и объема пробоподготовки.

Кроме того, обычно применяемые агар-агаровые ключи часто выходят из строя вследствие ослизнения; в микрокамерах при электрофорезе, как правило, не удается избавиться от электроосмоса. Предлагаемый же метод подвижной границы лишен этих недостатков.

Заслуживает внимания метод определения ЭФП эритроцитов, предложенный Н.Д. Китаевой и соавт. (1976). Электрофорез клеток крови проводят в камере Горяева. При этом применяют плоские хлорсеребряные электроды, создающие весьма однородное электромагнитное поле с минимальным искривлением силовых линий в измерительном отделе камеры.

Если необходимо произвести более детальные исследования электрокинетического компонента суспензионной стабильности крови, целесообразно определять диэлектрическую проницаемость крови, а также ее электропроводность и тангенс угла потерь при помощи высокочастотных мостов и другой аппаратуры.

Наряду с электрокинетическими свойствами эритроцитов следует определять их некоторые простейшие геометрические параметры:

- средний объем единичного эритроцита;
- толщину отдельного эритроцита (ТОЭ);
- показатель сферичности (α) [Кассирский Н.А., Алексеев Г.А., 1970]. Норма 3,4–3,9, $\alpha \leq 3,4$ — предрасположенность к сфероцитозу, $\alpha \geq 3,9$ — предрасположенность к платноцитозу;
- распределение эритроцитов по объему;
- построение кривой Прайс-Джонса.

Адгезивность форменных элементов — способность форменных элементов крови взаимодействовать с сосудистой стенкой (осаждаться на ней) [Swank R., 1961]. А. Copley и соавт. (1960) предложили определять адгезивность форменных элементов по осаждению их на внутреннюю поверхность стеклянного капилляра из определенного объема крови, которая «прогоняется» по этому капилляру с известной скоростью или при известном давлении. В последнем случае измеряют время прохождения крови по данному капилляру, его длину, а затем скорость.

Толщину слоя осаждения (δ) форменных элементов, характеризующую их адгезивные свойства, вычисляют по формуле:

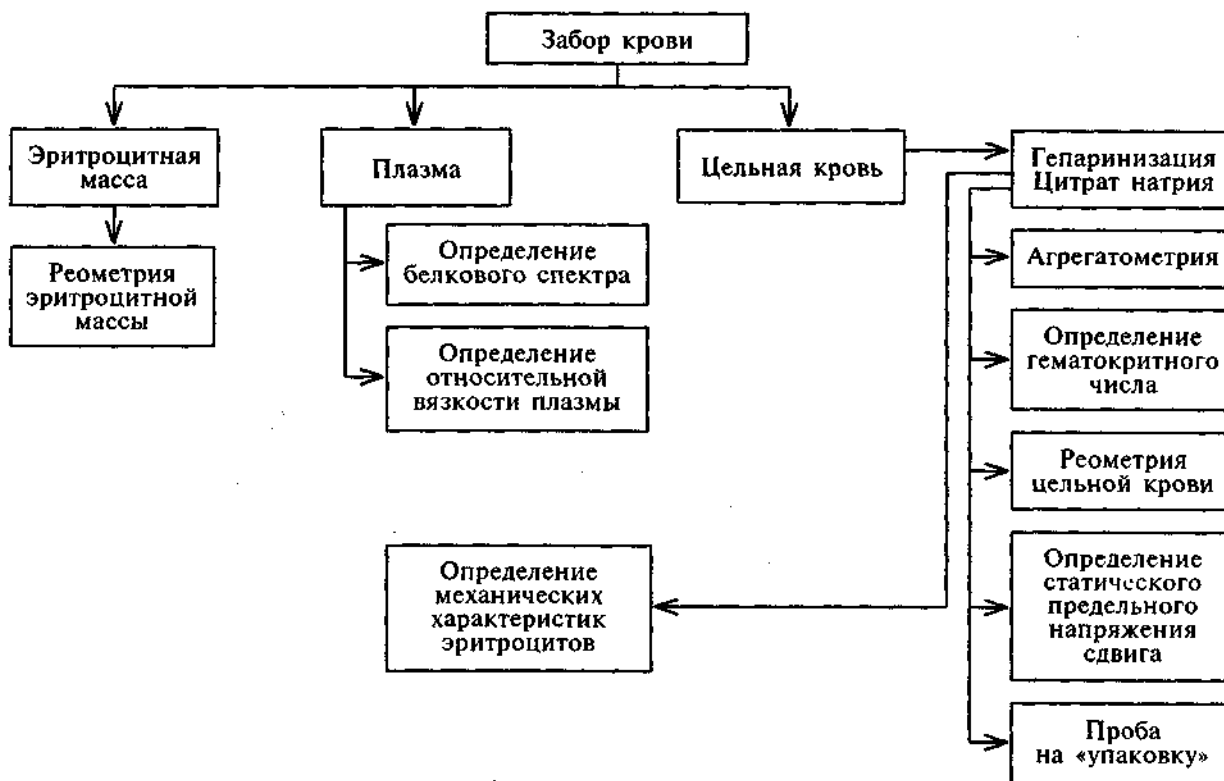
$$\delta = \frac{R\Delta l}{2\lambda},$$

где R — радиус капилляра; Δl — уменьшение длины основного индекса (пробы крови); λ — длина слоя осаждения.

При пропускании проб крови через стандартный капилляр толщина слоя осаждения в норме составляет $4,7 \pm 0,3$ мкм [Селезнев С.А. и др., 1976].

Таким образом, исследование реологических свойств крови включает комплекс методов, требующих разнообразных, порой весьма трудоемких, вычислений. На схеме 10.2 представлены объем и алгоритмы комплексного реологического анализа.

С х е м а 10.2. КОМПЛЕКСНЫЙ РЕОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ



Общие закономерности расстройств микрогемодиализации

Расстройства кровотока в системе микрогемодиализации — неизбежный компонент почти каждого патологического процесса. Это и неудивительно, поскольку именно в данной части сердечно-сосудистой системы реализуется ключевой процесс жизнедеятельности организма — транскапиллярный обмен. Эти расстройства характеризуются некоторыми общими закономерностями и проявляются довольно ограниченным числом патологических феноменов, органически связанных со структурно-функциональной организацией микрогемодиализаторной системы (сосудистая стенка, кровь, периваскулярные образования). В соответствии с этим широко распространена классификация, согласно которой условно выделяют следующие типы нарушений микрогемодиализации: внутрисосудистые, внесосудистые и сосудистые.

Прежде чем дать описание расстройств микрогемодиализации при различных заболеваниях, представляется целесообразным осветить несколько подробнее такие явления, как внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови, синдром повышенной вязкости крови, сосудистые феномены изменения тонуса, реактивности и проницаемости.

Феномен внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови

Этот феномен обычно называют агрегацией эритроцитов, хотя, без сомнения, агрегаты содержат также и тромбоциты, и лейкоциты. Однако, учитывая, что количество эритроцитов в единице объема крови и агрегатах на один-два порядка больше количества других форменных элементов, термин «агрегация эритроцитов» в целом соответствует действительности.

Механизмы возникновения и развития агрегации эритроцитов весьма сложны и многообразны. Они до сих пор уточняются. Вместе с тем среди этих механизмов уже теперь можно выделить те, которые имеют ведущее значение. Заслуга детального изучения феномена внутрисосудистой агрегации эритроцитов принадлежит М. Knisely (1947, 1965). Обширный фактический материал собственных исследований и анализ работ других авторов позволили ему утверждать, что в норме ни у людей, ни у животных этот феномен практически не обнаруживается (подразумевается прижизненная агрегация эритроцитов).

Агрегаты эритроцитов при их образовании в патологических условиях закупоривают мелкие сосуды, ухудшают нутритивный кровоток и, таким образом, неблагоприятно влияют на транскапиллярный обмен [Knisely M. et al., 1947]. Крайнюю степень агрегации эритроцитов принято обозначать термином «сладжинг» (sludging). Необходимо различать агрегацию эритроцитов и их агглютинацию. *Агрегация* — процесс обратимый, тогда как агглютинация всегда необратима и обусловлена обычно иммунными факторами.

Результаты исследований обсуждаемого феномена с использованием метода реоскопии послужили основанием для деления эритроцитарных агрегатов на *патологические и физиологические* [Goldstone Y. et al., 1970]. Было установлено, что патологические агрегаты резистентны к сдвигу и не распадаются, как физиологические, а, напротив, уплотняются. Их форма и ригидность также значительно отличаются от этих параметров физиологических агрегатов. Патологические агрегаты обычно очень быстро оседают.

Выделение понятия «физиологические агрегаты» не противоречит положению об отсутствии агрегации эритроцитов в норме, а лишь дает основание говорить о едином динамическом процессе *агрегация—деагрегация*, который постоянно протекает в крови. В норме деагрегация доминирует над агрегацией.

Установлено, что интенсивность процесса деагрегации зависит от скорости деформации. При увеличении градиента скорости число агрегатов в крови, сначала крупных, а затем и мелких (не более 30 клеток в одном агрегате), постепенно уменьшается, а при критической скорости деформации наступает полная деагрегация [Левтов В.А. и др., 1982; Schmid-Schonbein H. et al., 1977]. Деагрегация сопровождается увеличением текучести крови. Полное разрушение агрегатов наступает обычно при градиентах скорости 50—80 с⁻¹. Это свидетельствует о преобладании при этих скоростях деформации гидродинамических сил потока, стремящихся разобшить эритроциты, над силами межэритроцитарного взаимодействия. Эритроциты при этом переориентируются в потоке, стремясь обеспечить минимум диссипации энергии при наибольшей «устойчивости» [Шадрин Н.Х., 1976; Chien S., 1970].

Агрегация эритроцитов — один из важных факторов, обуславливающих нелинейность кривой течения крови. При низких скоростях деформации вклад агрегации в абсолютные значения эффективной вязкости максимален.

Результирующая направления процесса агрегация—деагрегация в организме определяется взаимодействием по меньшей мере пяти факторов: гемодинамического, плазменного, электростатического, механического и конформационного.

Влияние гемодинамического фактора определяется зависимостью направления процесса агрегация—деагрегация от напряжения сдвига и расстояния между отдельными клетками в потоке, которое, в частности, зависит от объемной концентрации эритроцитов в крови.

Плазменный и электростатический факторы определяют два основных механизма процесса агрегация—деагрегация — *мостиковый* и *электростатический*. Сущность мостикового механизма заключается в том, что связующим элементом между эритроцитами в агрегате являются макромолекулярные соединения, концы молекул которых, адсорбированные на соседних клетках, образуют своеобразные «мостики». Подтверждением существования мостикового механизма является то, что расстояния между эритроцитами в агрегатах пропорциональны длине связующих макромолекул.

Применение в качестве индукторов агрегации декстранов с различной относительной молекулярной массой приводило к тому, что по мере возрастания относительной молекуляр-

ной массы декстрана расстояние между эритроцитами в агрегатах увеличивалось, оставаясь в то же время не больше длины молекулы соответствующего декстрана [Chien S. et al., 1975]. Основным пластическим материалом для межэритроцитарных мостиков в организме являются фибриноген и грубодисперсные белковые фракции, в частности γ -глобулины [Левтов В.А. и др., 1982; Asen P. et al., 1965].

Необходимым условием для реализации мостикового механизма является сближение эритроцитов на расстояние, не превышающее длину молекулы, образующей мостик. Увеличение концентрации эритроцитов способствует сближению клеток, а наличие сил электростатического отталкивания, создаваемых так называемым дзета-потенциалом эритроцитов, препятствует ему. Уменьшение же дзета-потенциала в свою очередь ведет к ослаблению взаимного отталкивания одноименно заряженных частиц — эритроцитов и, следовательно, способствует сближению и агрегации клеток. Это влияние заряда проявляется при разных градиентах скорости неодинаково.

Исследование реологических свойств суспензий эритроцитов в различных средах при градиентах скорости $400-800 \text{ с}^{-1}$ показало, что при условиях, близких к существующим *in vivo*, дзета-потенциал не оказывает существенного влияния на их вязкость в этой области градиентов скорости [Сох Н., Су Гонг-Иен, 1965]. При ацидозе, накоплении лактата, истощении щелочных резервов крови дзета-потенциал эритроцитов уменьшается, а способность клеток к склеиванию увеличивается [La Cour G. et al., 1970]. Большое значение для поверхностного заряда эритроцитов имеют сиаловые кислоты. Изучение действия нейраминидазы на эритроциты людей и животных позволило установить, что фактором, определяющим наличие у эритроцитов дзета-потенциала, являются карбоксильные группы сиаловых кислот [Cook M. et al., 1961; Eylear E. et al., 1962].

Мостиковый и электростатический механизмы конкурируют между собой. Мощность первого из них определяется степенью связи, обеспечиваемой каждым из «мостиков», и общим количеством их. Электростатическая же сила отталкивания экспоненциально уменьшается с увеличением отношения межклеточного расстояния к толщине двойного электрического слоя вокруг эритроцита [Chien S. et al., 1976].

Механизм фиксации на эритроцитах отрицательно заряженных макромолекул: фибриногена, γ -глобулинов и электрически нейтральных молекул полимеров (декстранов) пока не вполне ясен. Существует точка зрения, что сцепление молекул происходит за счет слабых водородных связей и дисперсных сил Ван-дер-Ваальса [Chien S., 1975].

Направление процесса агрегация—деагрегация определяется результатом совокупного взаимодействия перечисленных механизмов.

Установлено, что изменение формы эритроцитов, в частности трансформация их в шпидовидные или клетки с фестончатыми краями, также влияет на агрегацию [Селезнев С.А. и др., 1976].

В результате действия рассмотренных механизмов первоначально образуются двумерные эритроцитарные структуры. Затем «цепочки» эритроцитов могут соединяться. Высказывается мнение, что тип соединения зависит от связующего агента. Так, фибриноген вызывает укрупнение агрегатов, соединяя концы «цепочек», а α_2 -макроглобулины — соединяя их боковые поверхности [Schmid-Schonbein H. et al., 1977]. Постепенное удлинение или ветвление агрегата запускает в действие *конформационный* фактор, и эритроцитарные агрегаты образуют уже трехмерную пространственную структуру. В.А. Левтов и соавт. (1982) полагают, что переход агрегатов из двух- в трехмерные является чисто количественным эффектом, физически неизбежным при достаточном их укрупнении, чем бы оно ни было вызвано.

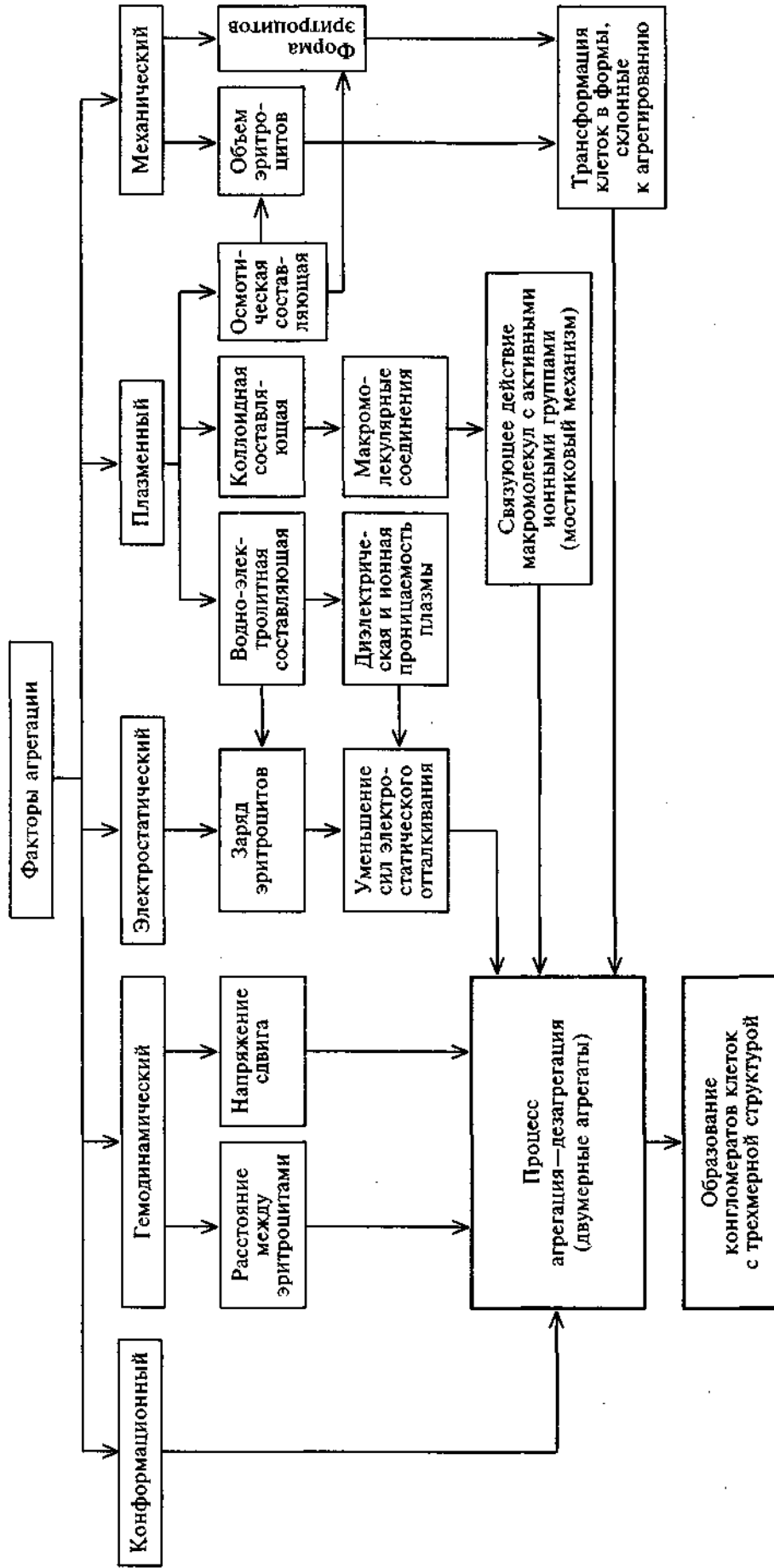
Уменьшение ионной силы раствора усиливает деагрегацию. Между тем если обработать эритроциты нейраминидазой, нивелирующей дзета-потенциал, торможения агрегации не наступает. Это свидетельствует о том, что действие ионной силы плазмы на ход процесса агрегация—деагрегация опосредуется через электростатический механизм [Chien S. et al., 1976].

На процесс агрегация—деагрегация оказывают влияние осмолярность плазмы и другие факторы, действие которых опосредовано главным образом через изменение деформируемости эритроцитов.

Важность свойств эритроцитов для процесса агрегации может быть подтверждено установлением двух основных механизмов действия антиагрегантов: они изменяют либо конформацию мембраны эритроцитов, либо, накапливаясь на их поверхности, — ее свойства [Лакин К.М., Овнатанова М.С., 1977].

Основные механизмы процесса агрегация—деагрегация представлены на схеме 10.3.

Схема 10.3. ФАКТОРЫ, ОТРАЖАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ЭРИТРОЦИТОВ



Синдром повышенной вязкости крови

Под синдромом повышенной вязкости крови принято понимать комплекс изменений ее реологических свойств: повышение вязкости цельной крови и плазмы, уменьшение деформируемости эритроцитов, увеличение гематокритного числа и концентрации фибриногена, усиление агрегации эритроцитов [Dintenfass L., 1971]. Между тем значимость перечисленных компонентов синдрома далеко не одинакова. Так, без увеличения вязкости крови как таковой нельзя говорить о синдроме повышенной вязкости даже при наличии гемоконцентрации и гиперфибриногенемии. Таким образом, возрастание вязкости крови — это определяющий интегральный показатель синдрома, тогда как другие лишь раскрывают природу изменения этого показателя или генез синдрома повышенной вязкости крови. Из сказанного следует, что удельная роль различных факторов в генезе синдрома повышенной вязкости крови не всегда одинакова. Опыт обследования около тысячи больных с различными заболеваниями позволил выделить 7 наиболее часто встречающихся вариантов синдрома повышенной вязкости крови.

При различных патологических процессах выявляется, как правило, не один, а несколько вариантов синдрома повышенной вязкости крови. Составляющие синдрома могут изменяться с течением времени и в рамках одного и того же патологического процесса. Таким образом, несмотря на неспецифичность синдрома повышенной вязкости крови в целом, для конкретных патологических процессов и их фаз могут быть определены типичные его черты. Это имеет существенное диагностическое и прогностическое значение.

Без сомнения, природу повышения вязкости крови можно уточнить в каждом конкретном случае более детально, однако если речь идет о клиническом использовании данных реологических исследований, в большинстве случаев достаточно ограничиться определением составляющих элементов синдрома повышенной вязкости крови в соответствии с вариантами, представленными в табл. 10.1.

Т а б л и ц а 10.1. Варианты синдрома повышенной вязкости крови

Составляющие элементы синдрома повышенной вязкости крови	Варианты						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Повышенная вязкость плазмы	+	+	+	-	-	-	+
Агрегация эритроцитов	+	+	-	+	+	-	+
Изменения гематокрита	+	-	+	+	+	+	-
Деформируемость эритроцитов	-	-	-	+	-	+	+
Гиперфибриногенемия	+	+	+	+	-	-	+
Усиление аномальных свойств крови	±	±	±	±	±	±	+

Обозначение. Знак «+» — наличие признака, знак «-» — его отсутствие.

Более важное значение имеют сопоставление и согласование выявленных реологических расстройств с реальными условиями микроциркуляции. По справедливому мнению Н. Schmidt-Schonbein (1982), роль гемореологических сдвигов в генезе микрогемодиаторных нарушений оценивается не всегда реалистически, что объясняется отсутствием данных об истинных величинах сдвигающего напряжения в отдельных участках микроваскулярного русла. При достаточно высоких напряжениях сдвига повышение вязкости крови не приводит к сколько-нибудь значимым нарушениям тканевой перфузии. Следовательно, лабораторная оценка синдрома повышенной вязкости крови является, безусловно, необходимой, но не достаточной для утверждения о наличии реологических нарушений. Это подтверждается также и тем, что у 5,3 % обследованных нами практически здоровых людей был выявлен синдром повышенной вязкости крови.

Неблагоприятное воздействие синдрома повышенной вязкости крови на тканевую перфузию определяется состоянием сосудов зоны микроциркуляции (прежде всего их геометрией) и параметрами макроциркуляции (пропульсивной способностью сердца, системным артериальным давлением).

Таким образом, до тех пор, пока напряжение сдвига в сосудах остается достаточно высоким, синдром повышенной вязкости крови, устанавливаемый лабораторным путем, свиде-

тельствует только о том, что в случае уменьшения сдвигающего напряжения в сосудах (уменьшения сократительной способности сердца, артериального давления и т.д.) могут проявиться изменения в реологии крови.

Это положение может быть подтверждено следующими наблюдениями. У 297 больных с различными патологическими процессами (травматический шок, септический коллапс, ожоговый и кардиогенный шок) мы обнаружили синдром повышенной вязкости крови. У больных, погибших в процессе выведения из шока, артериоловеноулярное соотношение 1:6 и менее встречалось в 6,9 раза чаще, чем у больных, выведенных из шока. Таким образом, специфическая стойкая перестройка микроциркуляции, наблюдаемая при шоке, заключающаяся и в увеличении артериоловеноулярного соотношения, в сочетании с синдромом повышенной вязкости крови способствует развитию более тяжелых обменных нарушений. Это подтверждается и тем, что на фоне недостоверного увеличения вязкости крови, например у обожженных при легком ожоговом шоке и без явлений шока, разница заключалась лишь в наличии у первых специфической для шока перестройки микрогемодикуляции.

В связи с этим для ориентировочного определения «дилататорного резерва» микрососудов при наличии синдрома повышенной вязкости можно считать перспективным использование проб с папаверином [Peter C. et al., 1983]. Проба осуществляется следующим образом: 1—2 капли 0,05 % раствора папаверина гидрохлорида закапывают на конъюнктиву. Критерием оценки является способность артериол и венул расширяться. Индекс «длина/площадь», равный в норме, по данным авторов, $72,7 \text{ см}^{-1}$, после аппликации папаверина увеличивается до $85,8 \text{ см}^{-1}$.

Нарушения проницаемости и транскапиллярного обмена

Нарушения транскапиллярного обмена являются одним из наиболее часто встречающихся расстройств, имеющих общепатологическое значение. Для каждого патологического процесса характерна конкретная причина расстройств транскапиллярного обмена, механизмы же его нарушений неспецифичны. Данные клинической и экспериментальной медицины свидетельствуют о том, что нарушения транскапиллярного обмена при многих патологических процессах играют ту или иную частную роль в их развитии, а при некоторых типовых патологических процессах (воспалении, отеке и т.д.) они являются главным звеном патогенеза [Чернух А.М., 1975].

Известно, что транскапиллярный обмен осуществляется с помощью трех механизмов: фильтрации—абсорбции, диффузии и микровезикулярного переноса веществ. Каждый из них играет определенную роль в реализации процесса прохождения веществ через капиллярную стенку. Так, обмен жидкостей и водорастворимых веществ происходит в основном за счет механизма фильтрации—абсорбции. Равновесие между фильтрацией и абсорбцией играет важную роль в поддержании постоянного объема крови и интерстициальной жидкости. При нарушении этого равновесия может появиться отек, т.е. накопление жидкости в интерстициальных пространствах. Отеки могут быть местными и генерализованными. Они возникают вследствие изменения соотношения гемодинамических и осмотических факторов, а также при воспалении и закупорке лимфатических сосудов. Например, при уменьшении скорости капиллярного кровотока нередко возрастает внутрикапиллярное давление чаще из-за затруднения венозного оттока, вследствие чего нарушается динамика обмена жидкости через капиллярную стенку. При этом процесс фильтрации преобладает над абсорбцией и возникает отек. Снижение концентрации белка в плазме крови ниже определенного (критического) уровня также приводит к возникновению отеков, они наблюдаются, в частности, при голодании и нефрозе.

Воспалительный отек является результатом повышения проницаемости капилляров под влиянием воспалительных агентов и выраженных нарушений местного кровотока.

В настоящее время известен целый ряд биологически активных веществ, способных оказывать непосредственное действие на стенку капилляров и венул, изменяя транспортные процессы в них. К таким веществам принадлежат гистамин, серотонин, субстанции, локализованные в глобулиновых фракциях крови, и вещества биологически активной калликреин-кининовой системы [Дзизинский А.А., Гомазков О.А., 1976; Tilton R. et al., 1979]. Известно, что подобными свойствами могут обладать также ацетилхолин, ангиотензин, катехоламины, аденилнуклеотиды, различные фракции системы комплемента, лизосомальные ферменты, продукты распада лимфоцитов и некоторые другие вещества [Rippe V., Grega G., 1978]. Существует предположение, что большинство этих веществ влияет непосредственно на эндоте-

лий капиллярной стенки, вызывая его сокращение и образование «люков», через которые могут свободно проходить белки плазмы [Алексеев О.А., Чернух А.М., 1977].

Другим важным механизмом транскапиллярного обмена является диффузия. Она может осуществляться через мембраны эндотелиальных клеток или через «поры», диаметр которых определяет размер молекул, диффундирующих в окружающие ткани. Существуют малые «поры» с диаметром 6—7,4 нм [Pappenheimer J. et al., 1951] и большие «поры» диаметром 40—70 нм [Mayerson H. et al., 1960]. Малые «поры» располагаются в количестве $2-10^9$ пор на 1 см^2 эндотелиальной выстилки капилляра. Большие же «поры» составляют около $1/30000$ общего количества пор в капиллярах. Число «пор» по направлению к венозной бранше капилляра увеличивается. В условиях патологического процесса, особенно при воспалении, количество функционирующих больших и малых «пор» существенно возрастает, что и приводит к нарушениям транскапиллярного обмена.

Третий вид транспорта веществ через стенку капилляров — микровезикулярный путь трансэндотелиального переноса — является одним из активных путей движения макромолекул, диффузия которых ограничена размерами пор. Возможно, что этим путем осуществляется активный перенос молекул против градиента концентрации [Folkow B., Neil E., 1976]. Повышение проницаемости может происходить и за счет эндотелиальной везикуляции. Электронно-микроскопические исследования показали, что при повышении проницаемости капилляров число и размеры везикул в эндотелии увеличиваются [Zweifach B., 1962]. По данным А.М. Чернуха (1979), процесс микровезикуляции имеет общепатологическое значение и является ранней ультраструктурной реакцией в ответ на разного рода повреждения тканей.

Интенсивность транскапиллярного обмена существенно зависит от суммарной величины площади функционирующих капилляров, которая определяется тонусом прекапиллярных сфинктеров, а также агрегатным состоянием форменных элементов крови. При патологических состояниях образующиеся эритроцитарные агрегаты ухудшают эффективную перфузию крови через микрососуды.

Это приводит к резкому уменьшению суммарной площади функционирующих капилляров, к серьезным расстройствам транскапиллярного обмена.

Основу изменений проницаемости сосудов в патологических условиях составляют их структурные изменения. Основываясь на результатах электронно-микроскопического изучения строения стенок обменных сосудов, А.М. Чернух и соавт. (1975) указывают на возможные механизмы изменения проницаемости при патологических процессах: истончение эндотелия и образование в нем «пор» или фенестр, появление широких межклеточных щелей («люков»), трансформацию базальных мембран.

Изменение концентрации кальция в крови также ведет к нарушениям проницаемости: снижение его концентрации повышает фильтрацию в капиллярах [Nicolaysen G., 1971], а повышение — значительно тормозит ее. Последнее установлено по определению интенсивности прохождения растительной пероксидазы через межклеточные промежутки и микровезикулы капилляров [Monninghoff W. et al., 1972]. Влияние кальция на проницаемость опосредуется через изменения АТФ-азной активности, которая регулирует микровезикулярный и межклеточный транспорт [Чернуха А.М. и др., 1975].

Одним из наиболее часто встречающихся в клинической практике феноменов является повышение так называемой суммарной (физиологической) проницаемости, т.е. всего комплекса явлений, обуславливающих переход жидкости из сосуда в ткани. Повышение проницаемости характерно для многих воспалительных и аллергических процессов, оно наблюдается также при недостаточности кровообращения, заболеваниях почек и т. д. Так, по данным В.П. Казначеева и А.А. Дзизинского (1975), «у больных с активным ревматическим процессом проницаемость капилляров превышает норму в 2—3 раза, транспорт кислорода из крови и его напряжение в тканях при этом значительно снижаются».

Другим расстройством транскапиллярного обмена является явное или скрытое уменьшение проницаемости капилляров. Примеры таких нарушений можно наблюдать у больных атеросклерозом и гипертонической болезнью, диабетом, туберкулезом, гипотиреозом, а также при старении.

В клинической практике обнаруживается и такой тип нарушений транскапиллярного обмена, при котором у одного и того же больного проницаемость капилляров для одних веществ может быть повышена, а для других — снижена. Рассмотренные типы нарушений транскапиллярного обмена, установленные при каком-либо заболевании, не являются стабильными, неизменными: в зависимости от характера течения основного заболевания или действия внешних (дополнительных) факторов возможен переход от одного типа нарушений к другому.

При нарушениях проницаемости капилляров существенно страдает пластическое и энергетическое обеспечение клеточных элементов органов, что в конечном счете приводит к кислородной недостаточности паренхиматозных клеток и их дистрофическим изменениям [Казначеев В.П., Дзизинский А.А., 1975]. Комплекс этих нарушений авторы обозначают как синдром капиллярно-трофической недостаточности. Капиллярно-трофическая недостаточность может быть неспецифическим звеном патогенеза хронических воспалительных, склеротических и дистрофических процессов в любых органах.

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ СОСУДОВ

Проницаемость обменных сосудов характеризуется количеством вещества, проходящим через их стенку (обычно называемую гистогематическим барьером).

Суммарная физиологическая проницаемость капилляров зависит не только от ультраструктурных особенностей их стенки, но и от величины гидростатического давления крови, коллоидно-осмотического давления плазмы, а также от скорости кровотока, величины и формы молекул транспортируемых веществ, а также количественного соотношения местных факторов проницаемости (гистамин, серотонин, брадикинин, катехоламины, гиалуронидаза и т.д.).

Под повышенной проницаемостью понимают функциональное состояние, проявляющееся усиленным выходом за пределы сосудистого русла плазмы крови вместе с адсорбированными на белках веществами. В клинических условиях о проницаемости кровеносных капилляров можно судить по косвенным признакам, а также определять ее методами, основанными на прижизненном количественном изучении перехода белков через капилляры. Так, при капилляроскопии ногтевого ложа и биомикроскопии конъюнктивы по картине фона делают заключение о состоянии проницаемости капилляров.

Существуют более точные методы определения проницаемости капилляров, которые объединяются в 3 группы, основанные: 1) на изучении скорости удаления из тканей введенных веществ; 2) на оценке состава тканевой жидкости (экссудата или трансудата); 3) на определении быстроты перехода из крови в ткани естественных или введенных извне компонентов крови [Казначеев В.П., Дзизинский А.А., 1975].

Первая группа предусматривает изучение скорости резорбции радиоактивных, люминесцентных и других веществ, введенных в ткань обычно подкожно. Так, скорость поступления в кровь изотопов, введенных внутривенно, подкожно, внутримышечно, в ткань органа, определяют по времени полувыведения или полурезорбции, которое вычисляют по полулוגарифмическому графику [Kety S., 1949]. Несмотря на широкое применение этого метода, трактовка его результатов остается нечеткой [Чернух А.М. и др., 1975].

Вторая группа методов определения проницаемости капилляров основана на изучении состава тканевой жидкости из пузырька на коже, получаемого путем наложения кантаридинового пластыря или внутривенного введения гистамина. О состоянии проницаемости судят по количеству образовавшейся жидкости и содержанию в ней белка [Карачунский М.А., Кузнецова Б.А., 1970].

В основу третьей группы методов положен наиболее физиологичный принцип — оценка перехода из сосудистого русла в ткани составных частей плазмы крови (жидкость и белки). При введении в кровеносное русло красящих и флуоресцирующих веществ они образуют комплексы с белками плазмы, по скорости выведения которых из крови и судят о состоянии общей сосудистой проницаемости [Чернух А.М., 1979]. В качестве метки обычно используют краски (синий Эванса, трипановый синий, конго красный и др.) или флуоресцирующие вещества (флуоресцеин, акрихин, сульфацил-натрий). При использовании изотопов белки (чаще всего альбумин и фибриноген) метят радиоактивным йодом [Lassen N. et al, 1983]. По мнению некоторых авторов, указанные методы не вполне адекватны [Казначеев В.П., Дзизинский А.А., 1975].

К третьей группе относят также методы, основанные на изучении обмена естественных крупномолекулярных частиц (белков плазмы) между кровью и тканью. Проба Лендиса [Lendis E. et al., 1932], относящаяся к этой группе методов, получила наибольшее признание клиницистов. Она основана на определении количества белка и жидкости, вышедших из капиллярного русла. Расчет производят по разности концентрации белка и гематокритного числа крови, взятой из вены руки после наложения на плечо манжетки на 30 мин при давлении 40 мм рт. ст. и из вены другой («контрольной») руки.

Г.П. Аргынов и Е.Д. Семиглазова (1949) разработали метод, в основу которого положено представление о переходе белков крови в направлении кровь—ткань и обратно. Сущность его заключается в определении артериовенозной разницы по белку и гематокритному числу крови, взятой из вены и артерии одной руки исследуемого. Проницаемость определяется по формуле Лендиса. Этот метод считается наиболее физиологичным, так как он позволяет определить проницаемость капилляров в естественных условиях, без какого-либо дополнительного вмешательства. Однако взятие крови из артерии иногда весьма затруднительно, что ограничивает применение метода.

В.П. Казначеев (1953) усовершенствовал этот метод, используя вместо артериальной крови капиллярную, идентичность которой по показателям гематокрита и содержанию белка была доказана сравнительными исследованиями. Определение проницаемости по методу В.П. Казначеева должно выполняться в установленном порядке с соблюдением ряда условий. Обследование больного проводят натощак. Целесообразно сначала брать кровь из вены, а затем из пальца. Кровь из вены берут сухой иглой без наложения жгута, при этом первые две-три капли удаляют стерильным тампоном, последующие порции набирают в капилляр. Кровь из пальца получают достаточно глубоким (не менее чем на 3 мм) проколом мякоти пальца, при этом кровь должна течь свободно, равномерно наполняя капиллярную трубку. Применяют стеклянные капилляры, используемые для определения С-реактивного белка. Для исключения свертывания крови перед исследованием их промывают раствором гепарина (1 мл гепарина на 1 мл дистиллированной воды), а затем тщательно продувают, что обеспечивает равномерное покрытие стенки капилляра раствором гепарина.

Капилляры, наполненные кровью, центрифугируют. После центрифугирования определяют гематокритное число, а затем — уровень общего белка плазмы на рефрактометре. Для точного и быстрого отделения осевшего столбика эритроцитов от плазмы капилляр надрезают на границе эритроцит—плазма, а затем по месту надреза легким движением пальцев переламывают. Из оставшейся части капилляра на призму рефрактометра выдувают плазму. По шкале прибора отсчитывают коэффициент преломления и по таблице Рейса определяют содержание белка в плазме.

Вычисление проницаемости кровеносных капилляров производят по следующим формулам:

$$E_A = \frac{P_A \cdot B_A}{100}, \quad E_B = \frac{P_B \cdot B_B}{100}, \quad V_{\Phi} = \frac{H_A}{H_B} \cdot 100 - 100;$$

$$P = E_B - \frac{E_A \cdot 100}{100 \pm V_{\Phi}}, \quad P\% = \frac{\pm P \cdot 100}{E_A},$$

где E_A , E_B — количество белка на 100 мл артериальной и венозной крови, г; P_A , P_B — жидкая часть (плазма) артериальной ($100 - H_A$) и венозной ($100 - H_B$) крови, %; B_A , B_B — содержание белка в плазме артериальной и венозной крови, г/л; V_{Φ} — потеря воды на каждые 100 мл артериальной крови, мл; H_A , H_B — гематокритное число артериальной и венозной крови, %; P — количество белка (г), которое теряют или приобретают каждые 100 мл артериальной крови за счет перемещения белка из крови в ткань и наоборот; $P\%$ — количественное отношение потерянного или приобретенного белка на каждые 100 мл артериальной крови к общему содержанию белка в ней.

Особое внимание следует обращать на тщательное сохранение при расчетах знаков «+» и «-», так как отрицательные числа указывают направление движения жидкости и белка из крови в ткань, а положительные, наоборот, их перемещение из тканей в кровь.