

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Институт медицины, экологии и физической культуры
Медицинский факультет имени Т. З. Биктимирова
Кафедра педиатрии

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Руководство для студентов, ординаторов,
врачей-лаборантов, практикующих врачей

Под редакцией профессора А. И. Кусельмана

4-е издание, исправленное и дополненное

Ульяновск - 2020

УДК 616
ББК 57
И73

Печатается по решению Ученого совета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол от 13.11.2019 № 3/213)

Рецензент – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» *М. А. Визе-Хрипунова*

Авторский коллектив:

Кусельман А. И., д.м.н., профессор;
Соловьева И. Л., д.м.н., доцент; зав. кафедрой педиатрии УлГУ;
Черданцев А. П., д.м.н., доцент;
Лютая З. А., к.м.н., доцент;
Азизова Р. Ш., к.м.н., доцент;
Дерябина Е. В., к.м.н., доцент кафедры педиатрии УлГУ;
Дементьева Ю. Н., ст. преподаватель кафедры педиатрии УлГУ;
Пруцкова Е. В., ассистент кафедры педиатрии УлГУ;
Тимофеева В. Н., к.м.н., зав. отделением гематологии УОДКБ, доцент кафедры педиатрии УлГУ;
Супоня Ю. Н., к.м.н., врач-нефролог, доцент кафедры педиатрии УлГУ;
Усанова С. В., врач – детский эндокринолог, ассистент кафедры педиатрии УлГУ;
Матвеева И. Ю., врач-лаборант высшей категории;
Адайкина Л. Ю., врач-лаборант-бактериолог высшей категории;
Стенюшкина М. А., врач клинико-лабораторной диагностики, ассистент кафедры педиатрии УлГУ;
Кадырова Ю. А., ординатор, ассистент кафедры педиатрии УлГУ;
Меньшикова А. И., аспирант, ассистент кафедры педиатрии УлГУ.

И73 Интерпретация лабораторных данных у детей и взрослых : руководство для студентов, ординаторов, врачей-лаборантов, практикующих врачей / под редакцией профессора А. И. Кусельмана. – 4-е изд., испр. и доп. – Ульяновск : УлГУ, 2020. – 329 с.

Руководство, переработанное и дополненное, содержит современные данные по нормативам лабораторных исследований детского возраста и взрослых, лабораторной диагностике наиболее часто встречающихся патологических симптомов, примеры интерпретации основных исследований.

УДК 616
ББК 57

© Коллектив авторов, 2020
© Ульяновский государственный университет, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. Общий анализ крови	9
Гемоглобин (Hb, hemoglobin)	9
Гематокрит (Ht, hematocrit)	10
Эритроциты (красные кровяные тельца, red blood cells, RBC)	12
Ретикулоциты	19
Лейкоциты (белые кровяные тельца, white blood cells, WBC)	20
Лейкопения нейтрофильная	23
Лейкопения лимфоцитарная	24
Нейтрофилы	26
Суммарные лимфоциты	28
Лимфоциты	29
Эозинофилы	31
Моноциты	33
Плазмоциты	35
Базофилы (basophilis)	35
Тромбоциты (красные пластинки, platelets)	36
Тромбоцит (platelet crit)	41
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	41
Гематологический анализатор	43
Данные гематологического анализатора	45
 2. Цитологическое исследование стернального пунктата	 46
 3. Цитохимические исследования клеток крови и костного мозга	 58
 4. Гистологическое исследование костного мозга и лимфоидных органов ..	 66
 5. Биохимическое исследование крови	 76
Азот мочевины (мочевина)	76
Азот остаточный	76
Аминотрансферазы	77
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	79
Аспартатаминотрансфераза (аспарагиновая трансамилаза, АСТ)	79
Альдолаза	80
Амилаза альфа	80
Аммиак	82
Антинуклеарный фактор	82
Антистрептолизин О	82
Стрептатест	83
Белок общий	83
Альбумин	85
Глобулины крови	87
Билирубин общий	89
Глюкоза крови	92

Гликолизированный гемоглобин (HbA1c)	95
Железо сыворотки	95
Трансферрин (сидерофилин)	98
Ферритин	100
Калий сыворотки	101
Кальций сыворотки	103
Магний сыворотки	105
Натрий сыворотки	106
Фосфор неорганический	107
Хлориды крови	109
Медь сыворотки	110
Креатинкиназа	111
Креатинин	112
Проба Реберга-Тареева	114
Цистатин С	115
Мочевая кислота	116
Лактатдегидрогеназа общая (ЛДГ)	117
Липаза	119
Липиды общие	119
Триглицериды	121
Холестерин общий	123
Мочевина	127
Мочевая кислота	129
Серомукоид	129
Сиаловые кислоты	130
С-реактивный белок	131
Прокальцитонин	132
Пресепсин	135
Фосфатаза кислая общая	135
Фосфатаза щелочная	136
Фосфолипиды	137
Холинэстераза (ацетилхолинэстераза)	137
Церулоплазмин	138
γ-глутамилтрансфераза (гаммаглутамилтранспептидаза, ГГТ)	138
6. Исследование системы гемостаза	140
Свертывающий каскад крови	140
Образование тромбоцитов, их структура и функция	141
Свертывающие факторы крови	141
Тесты для анализа свертывающей системы крови	143
Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза	144
Исследование плазменно-коагуляционного гемостаза	145
Определение фибриногена и других факторов свертывания крови	147
Исследование физиологических антикоагулянтов	148
Исследование фибринолитической системы	150

Тесты активации свертывания крови (паракоагуляции)	151
D-димеры	151
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	153
Определение количества тромбоцитов, ПВ, АЧТВ и ТВ	154
Причины тромбоцитоза	156
Последствия изменения числа тромбоцитов	156
Протромбин.....	157
Антитромбин III.....	158
Аутокоагуляционный тест	159
Время свертывания крови по Ли-Уайту	160
Время свертывания крови по Сухареву	160
Потребление протромбина	160
Ретракция кровяного сгустка	162
Фактор Виллебранда	162
Фибриноген	163
Фибриноген В	163
Этаноловый тест	164
 7. Показатели кислотно-основного равновесия у детей (норма и варианты патологии)	 165
 8. Исследование гормонального статуса	 170
Гормоны гипофиза	170
Соматотропный гормон	170
Соматомедин С	172
Лютеинизирующий гормон	174
Фолликулостимулирующий гормон	176
Пролактин.....	178
Исследование функционального состояния гипоталамо-гипофизарно- надпочечниковой системы.....	180
Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)	180
Кортизол	182
Кортизол в моче	183
17-гидроксипрогестерон	184
Альдостерон	186
Дегидроэпиандростерон-сульфат.....	187
Кетостероиды	188
Исследование катехоламинов и биогенных аминов	189
Адреналин.....	189
Норадреналин.....	189
Дофамин.....	190
Лабораторная оценка функции щитовидной железы	190
Тиреотропный гормон	192
Тироксин общий	195
Трийодтиронин свободный.....	198

Тиреоглобулин	199
Антитела к тиреоглобулину	201
Лабораторная диагностика состояния эндокринной функции	
поджелудочной железы, сахарного диабета	202
Глюкоза (Glucose)	202
Инсулин	206
С-пептид	207
Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы	208
Антитела к инсулину (Anti-Insulin antibodies)	209
Антитела к глутаматдекарбоксилазе (AT-GAD, GAD-AB, GADA)	210
Исследование факторов, участвующих в регуляции	
энергетического обмена и аппетита	211
Лептин (Leptin)	211
Исследование функции половых желез	212
Тестостерон общий	212
Андростендиол глюкуронид	215
Андростендиол	215
Хорионический гонадотропин человека	216
Свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека ...	217
РАРР-А	219
Прогестерон	219
Эстрадиол	221
Гормональная регуляция кроветворения	222
Эритропоэтин	222
Гормональная регуляция функции желудочно-кишечного тракта	223
Гастрин	223
Гормональная регуляция обмена кальция и фосфора	224
Кальцитонин	224
Паратиреоидный гормон	224
Простатспецифический антиген (ПСА)	226
Содержание активных метаболитов витамина Д в сыворотке крови	227
9. Исследование мочи	228
Общий анализ мочи. Общие свойства	228
1. Общее количество мочи (суточный диурез)	228
Полиурия	229
Олигурия	230
Анурия	230
Ишурия	230
Никтурия	231
Поллакиурия	231
Дизурия	231
2. Цвет мочи	232
3. Прозрачность мочи	233
4. Относительная плотность (удельный вес)	233
5. pH мочи	235

6. Белок в моче (протеинурия).....	236
7. Глюкоза в моче.....	239
8. Кетоновые тела	240
9. Пигментные тела.....	241
10. Вещества азотистого обмена	241
11. Качественный состав суточной мочи	242
Мочевой осадок	243
1. Эпителиальные клетки	243
2. Лейкоциты	243
3. Эритроциты	244
4. Цилиндры	245
5. Слизь	247
6. Бактерии.....	247
7. Неорганизованный осадок	248
Суточная экскреция с мочой аминокислот	249
Амилаза мочи.....	249
Диастаза мочи	250
Ацетон в моче	250
Относительная плотность мочи	250
Калий в моче	251
Кетоновые тела	251
Креатин	251
Креатинин.....	252
Кристаллы	252
Лизоцим	252
Миоглобин.....	253
Мочевина	253
Натрий.....	254
Осмолярность мочи	254
Желчные пигменты	254
Пировиноградная кислота (пируват)	255
Порфобилиноген.....	255
pH мочи.....	255
Прозрачность мочи.....	256
Соли	256
Уробилиноген	257
Фосфор.....	258
Хлориды	258
Эритроциты в моче (гематурия).....	259
Лейкоциты в моче (лейкоцитурия)	260
Количественные пробы мочи	261
Методы исследования функционального состояния почек	261
10. Исследование ликвора	268
11. Диагностика инфекций методом ПЦР.....	270

12. Копрологические исследования.....	285
13. Бактериологические исследования.....	290
Микробиологические методы исследования крови	290
Микробиологические методы исследования спинномозговой жидкости	292
Микробиологические методы исследования желчи	293
Микробиологические методы исследования мочи	294
Исследование мочи с помощью быстрых тестов (dipstick tests).....	296
Микробиологические методы исследования при патологии ушей	296
Микробиологические методы исследования отделяемого женских половых органов	297
Микробиологические методы исследования материалов аутопсии	299
Дисбактериоз у детей	306
Копрограмма при патологических состояниях	309
Литература	311
Приложение 1. Интерпретация анализа крови	313
Приложение 2. Интерпретация анализа мочи	317
Приложение 3. Интерпретация пунктата костного мозга	320
Приложение 4. Интерпретация биохимического исследования крови	322
Приложение 5. Интерпретация коагулограммы.....	324
Приложение 6. Программы обследования при разных заболеваниях.....	326
Приложение 7. Некоторые инновационные методы исследования	327

1. ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

ГЕМОГЛОБИН

(Hb, hemoglobin)

Гемоглобин – дыхательный пигмент крови, участвующий в транспорте кислорода и углекислоты, выполняющий также буферные функции (поддержание pH). Содержится в эритроцитах (красные кровяные тельца крови). Состоит из белковой части – глобина – и железосодержащей порфириновой части – гема. Это белок с четвертичной структурой, образованной четырьмя субъединицами. Железо в геме находится в двухвалентной форме. Эритроциты, содержащие фетальный гемоглобин (HbF), обладают укороченной длительностью жизни (около 12 дней) и более подвержены гемолизу.

В настоящее время большинство показателей определяют на автоматических гематологических анализаторах, позволяющих одновременно исследовать от 5 до 36 параметров, основные из которых включают концентрацию Hb, Ht, количество эритроцитов, MCV, среднюю концентрацию Hb в эритроците, среднее содержание Hb в эритроците, полуширину распределения эритроцитов по размерам, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита, количество лейкоцитов (А. А. Кишкун). Концентрация Hb 30-40 г/л – показатель выраженной анемии, при которой необходимы неотложные мероприятия. Минимальная концентрация Hb в крови, совместимая с жизнью, – 10 г/л.

Повышение уровня гемоглобина:

- заболевания, сопровождающиеся увеличением количества эритроцитов (первичные и вторичные эритроцитозы);
- сгущение крови (обезвоживание при эксикозах и токсикозах, недостаточное поступление жидкости, при гипертермии);
- врожденные пороки сердца;
- легочно-сердечная недостаточность;
- физиологические причины (у жителей высокогорья, летчиков после высотных полетов, альпинистов, после повышенной физической нагрузки).

Понижение уровня гемоглобина:

- анемии различной этиологии (основной симптом) – уровень гемоглобина ниже референсных значений.

Снижение гемоглобина вызывает тревогу в отношении содержания Fe в организме, кровотечений (кишечных), онкологических заболеваний, сепсиса, системных заболеваний (при этом часто сочетается с высоким СОЭ).

Референсные величины концентрации Hb в крови
(А. А. Кишкун, 2007)

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

ГЕМАТОКРИТ
(Ht, hematocrit)

Гематокрит – это доля (%) от общего объема крови, которую составляют эритроциты. Гематокрит отражает соотношение эритроцитов и плазмы крови, а не общее количество эритроцитов. Например, у пациентов в состоянии шока за счет сгущения крови гематокрит может быть нормальным или даже высоким, хотя вследствие потери крови общее число эритроцитов может значительно снижаться. Поэтому гематокрит нельзя использовать для оценки степени анемии вскоре после потери крови или гемотрансфузии.

Гематокрит может несколько снижаться при взятии крови в положении лежа. Ложно повышенные результаты могут наблюдаться при длительном сжатии вены жгутом во время взятия крови. Ложное снижение гематокрита может наблюдаться вследствие разведения крови (взятие крови из той же конечности непосредственно после внутривенных введений).

Повышение гематокрита:

- эритремия;
- симптоматические эритроцитозы (врожденные пороки сердца, дыхательная недостаточность, гемоглобинопатии, новообразования почек, сопровождающиеся усиленным образованием эритропоэтина, поликистоз почек);
- гемоконцентрация при ожоговой болезни, перитоните, дегидратации организма (при выраженной диарее, неукротимой рвоте, повышенной потливости, диабете).

Понижение гематокрита:

- анемия;
- гипергидратация;
- вторая половина беременности.

Пределы референсных величин для Ht (Н. Тиц, 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 нед.	39-63	39-63
1 мес.	31-55	31-55
2 мес.	28-42	28-42
3-6 мес.	29-41	29-41
0,5-2 года	32,5-41	27,5-41
3-6 лет	31-40,5	31-39,5
7-12 лет	32,5-41,5	32,5-41,5
13-16 лет	33-43,5	34,5-47,5
17-19 лет	32-43,5	35,5-48,5
20-29 лет	33-44,5	38-49
30-39 лет	33-44	38-49
40-49 лет	33-45	38-49
50-65 лет	34-46	37,5-49,5
Более 65 лет	31,5-45	30-49,5

ЭРИТРОЦИТЫ

(красные кровяные тельца, red blood cells, RBC)

Эритроциты – форменные элементы крови, содержащие гемоглобин, транспортирующие кислород и углекислый газ. Зрелые эритроциты не содержат ядра, имеют дисковидную форму. Средний срок жизни эритроцитов – 120 дней. У новорожденных размер эритроцитов несколько больше, чем у взрослых.

Физиологический эритроцитоз отмечается у новорожденных в первые дни жизни, при стрессовом состоянии, повышенной физической нагрузке, усиленном потоотделении, голодании. Количество эритроцитов может физиологически несколько снизиться после еды, в период между 17.00 и 7.00, а также при взятии крови в положении лежа. После длительного сжатия жгутом возможно получение ложно завышенных результатов.

Повышение уровня:

- эритремия, или болезнь Вакеза – один из вариантов хронических лейкозов (первичный эритроцитоз);
- вторичные эритроцитозы:
 - *абсолютные* (обусловленные повышенной продукцией, когда происходит стимуляция эритропоэза и рост числа эритроцитов) – при гипоксических состояниях (хронические заболевания легких, врожденные пороки сердца, стимуляции эритропоэза (гипернефрома, болезнь Иценко-Кушинга, гемангиобластома мозжечка));
 - *относительные* – при сгущении крови (избыточная потливость, рвота, понос, ожоги, нарастающие отеки и асцит), когда уменьшается объем плазмы при сохранении количества эритроцитов;
 - *смешанный эритроцитоз* – вследствие сгущения крови и плацентарной трансфузии – физиологический новорожденных.

Понижение уровня:

- дефицитные анемии разной этиологии – в результате дефицита железа, белка, витаминов, апластических процессов;
- гемолиз;
- лейкозы, миеломы;
- метастазы злокачественных опухолей.

Значения содержания эритроцитов в крови

Возраст, пол		Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}$ клеток/L
< 2 нед.		3,9-5,9
2-4,3 нед.		3,3-5,3
4,3 нед. – 4 мес.		3,5-5,1
4-6 мес.		3,9-5,5
6-9 мес.		4,0-5,3
9-12 мес.		4,1-5,3
1-3 года		3,8-4,8
3-6 лет		3,7-4,9
6-9 лет		3,8-4,9
9-12 лет		3,9-5,1
12-15 лет	женщины	3,8-5,0
	мужчины	4,1-5,2
15-18 лет	женщины	3,9-5,1
	мужчины	4,2-5,6
18-45 лет	женщины	3,8-5,1
	мужчины	4,3-5,7
45-65 лет	женщины	3,8-5,3
	мужчины	4,2-5,6
> 65 лет		3,8-5,2

Изменение размера эритроцитов

Вариант изменения размера эритроцитов	Клинические ситуации
Микроцитоз	Наследственный сфероцитоз, ЖДА, талассемия, аутоиммунные гемолитические анемии
Шизоцитоз	Гемолитическая анемия, васкулиты, гломерулонефриты, уремия, ДВС-синдром, при гемоглобинопатиях, болезни печени
Мегалоцитоз	При В12- и фолиеводефицитной анемии, при анемии беременных, глистной инвазии, дизэритропоэзах, болезни печени
Анизоцитоз	При ЖДА на фоне проводимой терапии железом, при миелопролиферативных заболеваниях, при многих видах анемии
Акантоцитоз	Наследственные абетаалипопротеинемии, болезни печени, спленэктомия

Вариант изменения размера эритроцитов	Клинические ситуации
Мишеневидные эритроциты	Талассемия, гемоглобинопатии, болезни печени
Серповидноклеточные эритроциты	Серповидноклеточная анемия
Овалоцитные эритроциты	Наследственный овалоцитоз, ЖДА, витамин В12- и фолиеводефицитная анемия

MCV – средний объем эритроцитов (mean cell volume)

Вычисляется путем деления гематокритной величины 1 мм^3 крови на число эритроцитов. Это более точный параметр, чем визуальная оценка размера эритроцитов (изменение диаметра эритроцита на 5 % приводит к изменению его объема на 15 %). Однако он не является достоверным при большом количестве эритроцитов с измененной формой (MCV может иметь нормальное значение при наличии у пациента одновременно выраженного макро- и микроцитоза). Следует помнить, что микросфероциты имеют диаметр меньше нормы, в то время как средний объем их чаще остается в норме, поэтому необходимо всегда производить микроскопию мазка крови.

Повышение MCV (макроцитоз):

- мегалобластная анемия (В12-, фолиеводефицитная);
- макроцитоз (апластическая анемия, гипотиреоз, болезни печени, метастазы злокачественных опухолей);
- курение и употребление алкоголя.

Понижение MCV (микроцитоз):

- гипохромные и микроцитарные анемии (анемия при дефиците железа, хронической патологии, талассемия);
- гемоглобинопатии;
- гипертиреоз (редко).

Значения MCV

Возраст, пол	MCV, fL
< 2 нед.	88-140
2-4,3 нед.	91-112
4,3-8,6 нед.	84-106
8,6 нед. – 4 мес.	76-97
4-6 мес.	68-85

Возраст, пол		MCV, fL
6-9 мес.		70-85
9-12 мес.		71-84
1-5 лет		73-85
5-10 лет		75-87
10-12 лет		76-94
12-15 лет	женщины	73-95
	мужчины	77-94
15-18 лет	женщины	78-98
	мужчины	79-95
18-45 лет	женщины	81-100
	мужчины	80-99
45-65 лет	женщины	81-101
	мужчины	81-101
> 65 лет	женщины	81-102
	мужчины	81-103

МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin)

Вычисляется в абсолютных единицах делением величины концентрации гемоглобина на число эритроцитов. Этот параметр определяет среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците и аналогичен цветовому показателю, но более точно отражает его уровень в эритроците.

Повышение МСН:

- мегалобластные анемии (витамин В12- и фолиеводефицитные);
- заболевания печени;
- ложное повышение (множественная миелома, гиперлейкоцитоз).

Понижение МСН:

- железодефицитная анемия, талассемия.

Значения МСН

Возраст, пол	МСН, pg
< 2 нед.	30-37
2-4,3 нед.	29-36
4,3-8,6 нед.	27-34
8,6 нед. – 4 мес.	25-32
4-6 мес.	24-30
6-9 мес.	25-30

Возраст, пол		MCH, pg
9-12 мес.		24-30
1-3 года		22-30
3-6 лет		25-31
6-9 лет		25-31
9-15 лет		26-32
15-18 лет	женщины	26-34
	мужчины	27-32
18-45 лет	женщины	27-34
	мужчины	27-34
45-65 лет	женщины	27-34
	мужчины	27-35
> 65 лет	женщины	27-35
	мужчины	27-34

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin concentration)

Рассчитывается путем деления концентрации гемоглобина крови (в г/100 мл) на гематокрит и умножения на 100. Показатель отражает насыщение эритроцита гемоглобином (концентрацию гемоглобина в одном эритроците); характеризует отношение количества гемоглобина к объему клетки. Не зависит, таким образом, от объема клетки, в отличие от MCH, и является чувствительным тестом при нарушениях процессов гемоглобинообразования.

Повышения MCHC фактически быть не может, так как повышение концентрации гемоглобина выше физиологического может закончиться его кристаллизацией и гемолизом эритроцита.

Повышение MCHC свидетельствует:

- об ошибках на аналитическом этапе при измерении данной пробы (погрешности определения гемоглобина или среднего объема эритроцитов);
- об ошибках на преаналитическом этапе (частичный гемолиз эритроцитов).

Понижение MCHC:

- железодефицитная анемия;
- талассемия;
- некоторые гемоглобинопатии.

При В12- и фолиеводефицитной анемиях МСНС будет в норме, а гиперхромия в данном случае будет обусловлена увеличением объема эритроцитов.

Значения МСНС

Возраст, пол		МСНС, g/L
< 2 нед.		280-350
2-4,3 нед.		280-360
4,3-8,6 нед.		280-350
8,6 нед. – 4 мес.		290-370
4-12 мес.		320-370
1-3 года		320-380
3-12 лет		320-370
12-15 лет	женщины	320-360
	мужчины	320-370
15-18 лет	женщины	320-360
	мужчины	320-360
18-45 лет	женщины	320-360
	мужчины	320-370
45-65 лет	женщины	310-360
	мужчины	320-360
> 65 лет	женщины	320-360
	мужчины	310-360

Изменение формы эритроцитов – пойкилоцитоз

Вариант изменения формы эритроцитов	Клинические случаи, ситуации
Микросфероциты	Наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия, иммунные гемолитические анемии, Г-6ФД-ферментопатия эритроцитов, микроангиопатическая гемолитическая анемия
Мишеневидные эритроциты	Талассемия, гемоглобинопатии, болезни печени, особенно сопровождаемые желтухой, дефицит железа, постспленэктомическое состояние
Овалоциты	Артефакт (в толстом месте препарата), наследственный овалоцитоз (анемия или аномалия), мегалобластные анемии, железодефицитная анемия
Стоматоциты	Наследственная стоматоцитарная гемолитическая анемия, другие анемии

Вариант изменения формы эритроцитов	Клинические случаи, ситуации
Серповидные эритроциты	Серповидноклеточная анемия
Зубчатые эритроциты	Артефакт, уремия
Акантоциты	Тяжелые болезни печени, b-липопротеинемия
Шизоциты	ДВС (сепсис, опухоли), уремия, механическое повреждение эритроцитов, гемолитико-уремический синдром, лекарства, токсины
Каплевидные эритроциты	Экстрамедуллярный эритропоэз (миелопролиферативные заболевания, миелофиброз), талассемия, тяжелый дефицит железа, мегалобластные анемии
Шпоровидные эритроциты	Дети (здоровые), болезни печени, уремия, ДВС, карциноматоз

RDW – ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width)

Показатель гетерогенности эритроцитов по объему характеризует степень анизоцитоза. По этому параметру анизоцитоз улавливается прибором значительно быстрее, чем при визуальном просмотре мазка крови. В то же время показатель RDW характеризует колебания объема клеток внутри популяции и не связан с абсолютной величиной объема эритроцитов. Поэтому при наличии в крови популяции эритроцитов с измененным, но достаточно однородным размером (например, микроциты) значения RDW могут быть в пределах нормы.

11,5-14,5 % – процент отклонения объема эритроцитов от среднего значения в популяции (% разброса).

35,0-56,0 fL – показывает разницу между максимальным и минимальным объемом эритроцита в популяции.

РЕТИКУЛОЦИТЫ

Красные кровяные тельца правитально окрашивающейся зернистостью называются ретикулоцитами. Это молодые формы красных кровяных телец, нитчато-зернистые включения расценивают как остатки ядерной субстанции. Различают 5 групп ретикулоцитов:

I группа – «венчикообразные», в которых базофильное вещество располагается в виде венчика, чаще всего окружающего еще сохранившееся ядро;

II группа – «клубкообразные», в которых базофильное вещество расположено в виде клубка;

III группа – «полносечтатые» с густой сеточкой из базофильного вещества;

IV группа – «нитчатые», в которых базофильное вещество расположено в виде нитей;

V группа – «пылевидные», в которых базофильное вещество выявляется в виде мелких зернышек.

Обилие зернистости и характер ее расположения указывают на возраст эритроцита. Зернистость, более компактная и располагающаяся главным образом в центре, а также густая ниточная сеть указывают на более молодой возраст клетки; менее обильная зернистость, располагающаяся на периферии, свидетельствует о большей его зрелости. Нарастание в периферической крови ретикулоцитов указывает на усиление функции кроветворения (истинные ретикулоцитоз) и расценивается как положительный признак или может быть результатом простого усиленного пассивного вымывания из очагов кроветворения вследствие нарушения барьерной функции костного мозга (в посленном случае число ретикулоцитов в костном мозге наоборот уменьшено).

В настоящее время существуют гематологические анализаторы, которые производят подсчет абсолютного количества ретикулоцитов. Гипо-регенераторной анемией является анемия с абсолютным числом ретикулоцитов (молых эритроцитов) менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, регенераторной – с числом ретикулоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$. Диагностическая значимость промежуточных значений $(50,0 \dots 100,0) \times 10^9/\text{л}$ для оценки регенерации эритроидного ростка остается дискуссионной.

При отсутствии возможности подсчета абсолютного количества ретикулоцитов анализатором определяют число ретикулоцитов по мазку крови. Если оно больше 2,0 % (20 %), то это указывает на стимуляцию выработки эритроцитов, т.е. на регенераторное состояние эритропоэза.

Однако процентный (или промилльный) показатель ретикулоцитов – это относительный показатель (количество ретикулоцитов на 100 или 1000 эритроцитов). При анемии число эритроцитов, как правило, уменьшается и увеличение процентного содержания ретикулоцитов при этом может быть относительным. Учитывая это, при анемии необходимо делать перерасчет истинного ретикулоцитоза по следующей формуле:

$$\text{Ретикулоцитоз скорректированный} = \text{кол-во ретикулоцитов} \times \\ \times (\text{гематокрит} : \text{нормальный гематокрит}) \times \text{индекс поправки.}$$

Индекс поправки составит: 1,0 для гематокрита > 35 %; 1/1,5 для гематокрита 25-35 %; 1/2 для гематокрита 15-25 %; 1/2,5 для гематокрита 5-15 %. Нормальный гематокрит – 45 % у мужчин (колебания приблизительно 40-52 %) и 40 % у женщин (колебания приблизительно 36-48 %).

ЛЕЙКОЦИТЫ

(белые кровяные тельца, white blood cells, WBC)

Лейкоциты – форменные элементы крови, отвечающие за распознавание и обезвреживание чужеродных компонентов, иммунную защиту организма от вирусов и бактерий, устранение отмирающих клеток собственного организма (**апоптоз**). Образование лейкоцитов (лейкопоэз) проходит в костном мозге и лимфоузлах. В физиологических условиях в периферической крови обнаруживают лейкоциты пяти видов: гранулоциты (нейтрофилы), эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты (малые, средние, большие). Основной функцией лейкоцитов является защита организма от чужеродных микроорганизмов. **Это фактически первичная иммунграмма.**

Абсолютное содержание в крови лейкоцитов – один из наиболее часто определяемых показателей крови. Повышение в крови общего числа лейкоцитов (лейкоцитоз) в подавляющем большинстве случаев характеризуется увеличением количества нейтрофилов и лимфоцитов, значительно реже – эозинофилов и моноцитов.

Популяции клеток, обуславливающие повышение содержания лейкоцитов, связаны с возрастом человека, характером текущего процесса и его фазой. Например, в первые годы жизни человека из-за неполноценности лимфоцитарного звена лейкоцитоз проявляется в основном в превалировании лимфоцитов над нейтрофилами. В первой половине воспалительного процесса микробного происхождения лейкоцитоз чаще определяется повышением содержания нейтрофилов, в заключительной фазе – увеличе-

нием количества лимфоцитов. Критерий содержания лейкоцитов приобретает полноценность лишь в том случае, если он рассматривается не отдельно, а в совокупности с формулой клеток крови.

Физиологическое повышение уровня лейкоцитов (физиологический лейкоцитоз) возникает при поступлении их в кровеносное русло из кровяных депо. Например, после приема пищи (поэтому желательно проводить анализ натощак), после физической нагрузки (не рекомендуются физические усилия до взятия крови), во второй половине дня (желательно взятие крови для анализа проводить утром), при стрессах, воздействии холода и тепла. У женщин физиологическое повышение количества лейкоцитов отмечается в предменструальный период, во второй половине беременности и при родах.

Реактивный физиологический лейкоцитоз обеспечивается перераспределением пристеночного и циркулирующего пулов нейтрофилов, мобилизацией костномозгового пула. При стимуляции лейкопоза под действием инфекционных агентов, токсинов, факторов воспаления и некроза тканей, эндогенных токсинов число лейкоцитов растет за счет увеличения их образования в костном мозге и лимфоузлах.

Некоторые инфекционные и фармакологические агенты могут вызывать снижение содержания лейкоцитов (лейкопению). Отсутствие лейкоцитоза в острой фазе инфекционного заболевания, особенно при наличии сдвига влево в лейкоцитарной формуле, обусловленного увеличенным содержанием молодых форм, является неблагоприятным признаком, **указывающим на септический процесс.**

Лейкоцитоз (количество лейкоцитов превышает $9 \times 10^9/\text{л}$) может развиваться в результате опухолевых процессов в кроветворной ткани (лейкозной пролиферации клеток с появлением бластных форм). Гематологические заболевания могут проявляться также и в лейкопении (величина лейкоцитов не выше $3 \times 10^9/\text{л}$). Лейкоцитозы и лейкопении обычно развиваются как следствие преимущественного увеличения или снижения отдельных видов лейкоцитов.

Реактивный (физиологический) лейкоцитоз:

- воздействие физиологических факторов (боль, холодная или горячая ванна, физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, воздействие солнечного света и УФ-лучей);
- состояние после операционного вмешательства;
- менструация;
- период родов.

Лейкоцитоз в результате стимуляции лейкопоэза:

- инфекционно-воспалительные процессы бактериальной, вирусной или грибковой этиологии (остеомиелит, пневмония, ангина, сепсис, менингит, флегмона, аппендицит, абсцесс, полиартрит, пиелонефрит, перитонит);
- интоксикации, в том числе эндогенные (диабетический ацидоз, эклампсия, уремия, подагра);
- ожоги и травмы;
- острые кровотечения;
- оперативные вмешательства;
- инфаркты внутренних органов (миокарда, легких, почек, селезенки);
- ревматическая атака;
- злокачественные опухоли;
- глюкокортикоидная терапия;
- острые и хронические анемии различной этиологии (гемолитическая, аутоиммунная, постгеморрагическая).

Опухолевый лейкоцитоз:

- миело- и лимфолейкоз.

Лейкоцитоз, связанный с увеличением содержания нейтрофилов:

- при всех острых инфекционных и воспалительных заболеваниях, при тех же хронических заболеваниях в фазе обострения;
- во время приступа протозойных инфекций (малярии), трихомониаза и др.;
- при злокачественных новообразованиях некроветворных органов (рак, саркома) в фазе деструкции опухоли;
- при эритромиелозах;
- на ранних этапах послеоперационного периода после больших хирургических вмешательств;
- после острых кровопотерь;
- в процессе нормальных родов и в первые дни после родов;
- на ранней фазе массивного радиационного поражения;
- при отторжении трансплантатов;
- при ожогах;
- при комах;
- при интоксикации мышьяком, окисью углерода;
- при эпилепсии.

Лейкоцитоз с увеличением лимфоцитов:

- на заключительном этапе инфекционных и воспалительных заболеваний;
- при эпидемическом паротите, лихорадке паппатачи, коклюше (при этом количество общих лейкоцитов за счет гранулоцитов в норме или снижено);
- при лимфобластозах;
- при хронической лучевой болезни;
- при инфекционном лимфоцитозе – хронические герпетические инфекции – ВПГ всех типов.

Лейкоцитоз моноцитарный:

- при инфекционном мононуклеозе (одновременно с лимфоцитозом – вирус Эбштейна-Барра);
- при моноцитарном лейкозе.

Лейкоцитоз эозинофильный:

- при гельминтозах во время тканевого цикла.

ЛЕЙКОПЕНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНАЯ

Нейтрофильная лейкопения возникает:

- при тяжелых инфекционных и воспалительных процессах (сепсис, перитонит и др.) в фазе декомпенсации защитных сил;
- в небольшом числе случаев хронических воспалительных заболеваний в фазе относительной ремиссии (туберкулез и др.);
- при заболеваниях, связанных с авитаминозами;
- при кахексии, дистрофии, голодании;
- при цитостатической болезни;
- при хронической доброкачественной наследственной (семейной) нейтропении (снижение лейкоцитов до $(2...3) \times 10^9/\text{л}$ наблюдается в 30-40 % случаев, у остальных – лишь сдвиг процента нейтрофилов по отношению к лимфоцитам);
- при хронической доброкачественной гранулоцитопении детского возраста – хроническом рецидивирующем детском агранулоцитозе (лейкопения с содержанием лейкоцитов до $(2...3) \times 10^9/\text{л}$; около 20 % случаев сочетается с повышением процента моноцитов, но не эозинофилов);
- при аутоиммунных лейкопениях (повышенной чувствительности к медикаментам, системных заболеваниях соединительной ткани, некоторых

видах аллергии, лейкопении плода, агранулоцитозе в сочетании с анемией и тромбоцитопенией);

- при хронической базофильной интоксикации;
- при В12-дефицитах (содержание лейкоцитов до $(1...3) \times 10^9/\text{л}$ при повышении количества эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов; имеется гиперсегментация ядер нейтрофилов); при гиперхромной макроцитарной анемии;
- при спленогенных лейкопениях (гиперспленизм) – количество лейкоцитов до $1,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения и эритропения;
- при лейкопенических вариантах острых лейкозов (содержание лейкоцитов от 0,1 до $2 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лимфоцитов в сторону атипичных клеток, анемия и тромбоцитопения);
- при лейкопенических формах хронического лимфолейкоза (содержание лейкоцитов $(1,5...3) \times 10^9/\text{л}$, снижение нейтрофилов, повышение количества лимфоцитов, анемия, тромбоцитопения).

ЛЕЙКОПЕНИЯ ЛИМФОЦИТАРНАЯ

Лимфоцитарная лейкопения развивается:

- при лучевой болезни (тяжелая форма);
- при цитостатической болезни;
- при СПИДе в IV стадии (уровень лимфоцитов до 1-3% за счет уменьшения количества Т-лимфоцитов, преимущественно Т-хелперов);
- при хроническом алейкемическом миелозе (в 20 % случаев содержание лейкоцитов до $(2...3) \times 10^9/\text{л}$);
- при лейкопенических формах хронического лимфолейкоза.

Понижение уровня лейкоцитов:

- некоторые вирусные и бактериальные инфекции (грипп, брюшной тиф, туляремия, вирусный гепатит, сепсис, корь, малярия, краснуха, эпидемический паротит, милиарный туберкулез, СПИД);
- системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие коллагенозы;
- прием сульфаниламидов, левомецетина, анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, тиреостатиков, цитостатиков;
- воздействие ионизирующего излучения;
- лейкопенические формы лейкозов;
- спленомегалия, гиперспленизм, состояние после спленэктомии;

- гипо- и аплазия костного мозга;
- болезнь Аддисона – Бирмера;
- анафилактический шок;
- истощение и кахексия;
- пернициозная анемия;
- синдром Фелти (спленомегалия, пигментные пятна на коже конечностей, гранулоцитопения, анемия и тромбоцитопения) – вариант системного течения ревматоидного артрита у взрослых;
- болезнь Гоше – наследственное заболевание, сопровождающееся накоплением глюкоцереброзидов в макрофагах с развитием гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, разрушением костной ткани, поражением ЦНС;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Значения уровня лейкоцитов

Возраст	Уровень лейкоцитов, $\times 10^9$ клеток/L
< 1 года	6,0-17,5
1-2 года	6,0-17,0
2-4 года	5,5-15,5
4-6 лет	5,0-14,5
6-10 лет	4,5-13,5
10-16 лет	4,5-13,0
> 16 лет	4,0-10,0

Неблагоприятные прогностические критерии в динамике заболевания:

- в остром воспалительном периоде нейтрофильный лейкоцитоз резко переходит в нейтрофильную лейкопению (может предшествовать летальному исходу);
- нейтрофильная лейкопения переходит в нейтрофильный лейкоцитоз (суперинфекция или начало тяжелых осложнений);
- падение уровня лейкоцитов с усилением ядерного сдвига нейтрофилов влево одновременно с уменьшением содержания эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов (признак иммунной декомпенсации);
- резкое понижение содержания лейкоцитов до лейкопении с уменьшением количества гранулоцитов до их полного исчезновения на фоне текущего воспаления (признак иммунной декомпенсации).

Благоприятные прогностические критерии в динамике заболевания:

- абсолютное количество лейкоцитов понижается параллельно с уменьшением ядерного нейтрофильного сдвига влево при одновременном повышении уровня эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов;
- повышение общего количества лейкоцитов при небольшом ядерном сдвиге нейтрофилов влево, нормальном количестве лимфоцитов, умеренно сниженном числе эозинофилов и моноцитов.

НЕЙТРОФИЛЫ

Нейтрофилы – наиболее многочисленная разновидность белых кровяных телец, они составляют 50-75 % всех лейкоцитов. Названы так за внешний вид цитоплазматических гранул при окраске по Гимзе. В зависимости от степени зрелости и формы ядра в периферической крови выделяют палочкоядерные (более молодые) и сегментоядерные (зрелые) нейтрофилы. Более молодые клетки нейтрофильного ряда – юные (метамиелоциты), миелоциты, промиелоциты – появляются в периферической крови в случае патологии и являются свидетельством стимуляции образования клеток этого вида. Основная их функция – защита от инфекций путем хемотаксиса (направленного движения к стимулирующим агентам) и фагоцитоза (поглощения и переваривания) чужеродных микроорганизмов.

Соотношение палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов у здоровых людей составляет 1/15 (1/30-1/12).

Юных и еще менее зрелых форм в норме не должно быть.

Повышение уровня нейтрофилов (нейтрофилез, нейтрофилия):

- инфекции (вызванные бактериями, грибами, простейшими, риккетсиями, некоторыми вирусами, спирохетами);
- воспалительные процессы (ревматизм, ревматоидный артрит, панкреатит, дерматит, перитонит, тиреоидит);
- состояние после оперативного вмешательства;
- ишемический некроз тканей (инфаркты внутренних органов – миокарда, почек и т.д.);
- эндогенные интоксикации (сахарный диабет, уремия, эклампсия, некроз гепатоцитов);
- физическое напряжение и эмоциональная нагрузка и стрессовые ситуации: воздействие жары, холода, боли, при ожогах и родах, при беременности, при страхе, гневе, радости;

- онкологические заболевания (опухоли различных органов);
- прием некоторых лекарственных препаратов, например, кортикостероидов, препаратов наперстянки, гепарина, ацетилхолина;
- отравление свинцом, ртутью, этиленгликолем, инсектицидами.

Нейтрофилия

1. **Нейтрофилии без сдвига влево** (количество палочкоядерных нейтрофилов 1-5 %), сопровождающиеся лейкоцитозом или без него, обнаруживают:

- при «физиологических нейтрофилиях», физических и психоэмоциональных нагрузках;
- при приеме пищи;
- при нормально протекающей беременности с 4-5 мес.;
- при лактации;
- при судорогах, эпилепсии;
- при слабых воспалительных реакциях;
- на ранних стадиях неосложненных опухолей;
- после введения лекарств и растворов;
- при кровотечениях.

2. **Нейтрофилии со слабым или умеренным сдвигом влево за счет палочкоядерных форм:**

- при всех формах воспаления в случае недостаточной вирулентности возбудителя или вследствие поверхностной локализации очага воспаления (ангина, отит, катар верхних дыхательных путей);
- при обширных, но осумкованных нагноениях;
- в послеоперационном периоде после вскрытия гнойной полости;
- при затяжном сепсисе, эндокардитах;
- при распаде опухоли.

3. **Нейтрофилии с выраженным регенераторным сдвигом влево (с появлением юных форм и миелоцитов)** встречаются при обширном воспалении, вызванном высокопатогенными возбудителями.

Понижение уровня нейтрофилов (нейтропения):

- некоторые инфекции, вызванные бактериями (брюшной тиф и паратифы, бруцеллез), вирусами (грипп, корь, ветряная оспа, вирусный гепатит, краснуха), простейшими (малярия), риккетсиями (сыпной тиф), затяжные инфекции у пожилых и ослабленных людей;

- болезни системы крови (гипо- и апластические, мегалобластные и железодефицитные анемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, острый лейкоз, гиперспленизм);
- врожденные нейтропении (наследственные агранулоцитозы);
- анафилактический шок;
- тиреотоксикоз;
- лекарственные нейтропении, связанные с программной цитостатической терапией при онкогематологических заболеваниях, повышенной чувствительностью отдельных лиц к действию некоторых лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных средств, антиконвульсантов, антигистаминных препаратов, антибиотиков, противовирусных средств, психотропных средств, препаратов, воздействующих на сердечно-сосудистую систему, мочегонных, антидиабетических препаратов).

Значения уровня нейтрофилов

Возраст	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Палочкоядерные нейтрофилы, %
Новорожденные	47-70	3-12
< 2 нед.	30-50	1-5
2 нед. – 1 год	16-45	1-5
1-2 года	28-48	1-5
2-5 лет	32-55	1-5
6-7 лет	38-58	1-5
8 лет	41-60	1-5
9-11 лет	43-60	1-5
12-15 лет	45-60	1-5
> 16 лет	50-70	1-3

СУММАРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ

Относительное количество лимфоцитов является в основном стабильным показателем, поэтому изменение его более чем на 10 % является информативным критерием течения заболевания.

Лимфоцитоз при активном воспалении наблюдается вслед за ростом числа моноцитов.

При классическом течении воспалительного процесса переход от лимфопении к лимфоцитозу, который приходит на смену нейтрофилии, указывает на репаративную фазу (предвестник клинического выздоровле-

ния). Нормализуется число лимфоцитов обычно с исчезновением клинических симптомов, но зачастую еще до полного окончания процесса.

Однако при некоторых инфекциях, сопровождающихся нейтропенией (например, брюшной тиф, паратиф, грипп и другие ОРВИ), появление лимфоцитоза является признаком острого течения. Истинная причина такого повышения лимфоцитов в данном случае – снижение числа нейтрофилов в крови. Дальнейшее нарастание лимфоцитоза при этих заболеваниях является неблагоприятным симптомом.

При хронической инфекции повышение процента лимфоцитов – признак, благоприятный для выздоровления. Переход лимфоцитоза в лимфопению при хронических инфекциях, сепсисе, опухолях на фоне течения заболевания служит неблагоприятным признаком предстоящего утяжеления процесса.

ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты – это популяция лейкоцитов, обеспечивающая иммунный надзор (распознавание «свое – чужое»), формирование и регуляцию гуморального и клеточного иммунного ответа, обеспечение иммунной памяти.

Лимфоциты составляют 20-40 % от всего числа лейкоцитов. Они способны к распознаванию различных антигенов благодаря наличию на поверхности клеток специальных рецепторов. Разные субпопуляции лимфоцитов выполняют различные функции – обеспечивают эффективный клеточный иммунитет (в том числе отторжение трансплантата, уничтожение опухолевых клеток), гуморальный ответ (в виде синтеза антител к чужеродным белкам – иммуноглобулинов различных классов). Лимфоциты посредством выделения белковых регуляторов – цитокинов участвуют в регуляции иммунного ответа и координации работы всей иммунной системы в целом, эти клетки связаны с обеспечением иммунологической памяти (способности организма к ускоренному и усиленному иммунному ответу при повторной встрече с чужеродным агентом).

Важно! Лейкоцитарная формула отражает относительное (процентное) содержание лейкоцитов различных видов и увеличение или снижение процентного содержания лимфоцитов может не отражать истинный (абсолютный) лимфоцитоз или лимфопению, а быть следствием снижения или повышения абсолютного числа лейкоцитов других видов (обычно нейтрофилов). Поэтому необходимо всегда учитывать абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток.

Повышение уровня лимфоцитов (лимфоцитоз):

- инфекционные заболевания: инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит, цитомегаловирусная инфекция, коклюш, ОРВИ, токсоплазмоз, герпес, краснуха, ВИЧ-инфекция;
- заболевания системы крови: острый и хронический лимфолейкоз; лимфосаркома, болезнь тяжелых цепей – болезнь Франклина;
- отравление тетрахлорэтаном, свинцом, мышьяком, дисульфидом углерода;
- лечение такими препаратами, как леводопа, фенитоин, вальпроевая кислота, наркотические анальгетики.

Понижение уровня лимфоцитов (лимфопения):

- острые инфекции и заболевания преимущественно бактериальной природы;
- милиарный туберкулез;
- потеря лимфы через кишечник;
- лимфогранулематоз;
- системная красная волчанка;
- апластическая анемия;
- почечная недостаточность;
- терминальная стадия онкологических заболеваний;
- иммунодефициты (с недостаточностью Т-клеток);
- рентгенотерапия;
- прием препаратов с цитостатическим действием (хлорамбуцил, аспарагиназа), глюкокортикоидов, введение антилимфоцитарной сыворотки.

Значения уровня лимфоцитов

Возраст	Лимфоциты, %
Новорожденные	15-35
< 2 нед.	22-55
2 нед. – 1 год	45-70
1-2 года	37-60
2-5 лет	33-55
6-7 лет	30-50
8 лет	30-50
9-11 лет	30-46
12-15 лет	30-45
> 16 лет	20-40

ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилы образуются в костном мозге. Являются клетками, фагоцитирующими комплексы антиген – антитело, образованные преимущественно IgE. Они реагируют на хемотаксические факторы, выделяемые тучными клетками и базофилами. Наиболее высокое содержание эозинофилов отмечается в ночное время, наименьшее – в дневное.

Эозинофилы (цитоплазматические гранулы окрашиваются кислыми красителями) – это лейкоциты, участвующие в реакции организма на паразитарные, аллергические, аутоиммунные, инфекционные и онкологические заболевания. Эозинофильные сдвиги в лейкоформуле встречаются при включении аллергического компонента в патогенез заболевания, который сопровождается гиперпродукцией IgE. Эти клетки участвуют в тканевых реакциях, в которых принимают участие паразиты или антитела класса IgE, они оказывают цитотоксическое действие на паразитов.

Оценка динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса имеет прогностическое значение.

Эозинопения (снижение количества эозинофилов в крови менее 1 %) часто наблюдается в начале воспаления.

Эозинофилия (рост числа эозинофилов $> 5\%$) соответствует началу выздоровления. Однако ряд инфекционных и других заболеваний с высоким уровнем IgE характеризуется эозинофилией после окончания воспалительного процесса, что указывает на незаконченность иммунной реакции с ее аллергическим компонентом. В то же время снижение числа эозинофилов в активной фазе заболевания зачастую свидетельствует о тяжести процесса и является неблагоприятным признаком. В целом изменение количества эозинофилов в периферической крови является результатом дисбаланса процессов продукции клеток в костном мозге, их миграции и распада в тканях.

Повышение уровня (эозинофилия) (увеличение числа эозинофилов более 5 %):

- аллергическая сенсibilизация организма (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллинозы, atopический дерматит, экзема, эозинофильный гранулематозный васкулит, пищевая аллергия);
- лекарственная аллергия (часто на следующие препараты – аспирин, эуфиллин, преднизолон, карбамазепин, пенициллины, левомецетин, сульфаниламиды, тетрациклины, противотуберкулезные средства);
- заболевания кожи (экзема, герпетиформный дерматит);

- паразитарные – глистные и протозойные инвазии (лямблиоз, эхинококкоз, аскаридоз, трихинеллез, стронгилоидоз, описторхоз, токсокароз и т.д.);
- острый период инфекционных заболеваний (скарлатина, ветряная оспа, туберкулез, инфекционный мононуклеоз, гонорея);
- злокачественные опухоли (особенно метастазирующие и с некрозом);
- пролиферативные заболевания кроветворной системы (лимфогранулематоз, острый и хронический лейкоз, лимфома, полицитемия, миело-пролиферативные заболевания, состояние после спленэктомии, гиперэозинофильный синдром);
- воспалительные процессы соединительной ткани (узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная склеродермия);
- заболевания легких – саркоидоз, легочная эозинофильная пневмония, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, эозинофильный плеврит, легочный эозинофильный инфильтрат (болезнь Леффлера);
- инфаркт миокарда (неблагоприятный признак);
- ваготонии.

Снижение уровня (эозинопения):

- начальная фаза воспалительного процесса;
- тяжелые гнойные инфекции;
- шок, стресс;
- интоксикация различными химическими соединениями, тяжелыми металлами;
- физическое перенапряжение (спорт высоких достижений).

Сразу после начала инфекции содержание в кровотоке эозинофилов, как правило, резко сокращается, практически до полного исчезновения, причем зачастую за 1-2 суток до развертывания клинической картины заболевания.

При начале выздоровления перед кризом число эозинофилов вновь повышается и вскоре достигает нормы (благоприятный прогностический признак).

При наличии аллергии количество эозинофилов поднимается до значений, существенно превышающих норму, и держится даже в ремиссии заболевания (не абсолютный критерий).

Значения уровня эозинофилов

Возраст	Эозинофилы, %
Новорожденные	1-6
< 2 нед.	1-6
2 нед. – 1 год	1-5
1-2 года	1-7
2-5 лет	1-6
6-7 лет	1-5
8 лет	1-5
9-11 лет	1-5
12-15 лет	1-5
> 16 лет	1-5

МОНОЦИТЫ

Моноциты – самые крупные клетки среди лейкоцитов, не содержат гранул. Участвуют в формировании и регуляции иммунного ответа, выполняя функцию презентации антигена лимфоцитам и являясь источником биологически активных веществ, в том числе регуляторных цитокинов. Обладают способностью к локальной дифференцировке – являются предшественниками макрофагов (в которые превращаются после выхода из кровяного русла). Моноциты составляют 3-9% всех лейкоцитов, способны к амёбовидному движению, проявляют выраженную фагоцитарную и бактерицидную активность. Макрофаги способны поглотить до 100 микробов, в то время как нейтрофилы – лишь 20-30. Они появляются в очаге воспаления после нейтрофилов и проявляют максимум активности в кислой среде, в которой нейтрофилы теряют свою активность. В очаге воспаления макрофаги фагоцитируют микробы, а также погибшие лейкоциты, поврежденные клетки воспаленной ткани, очищая очаг воспаления и подготавливая его для регенерации. За эту функцию макрофаги называют «дворниками организма».

Относительный моноцитоз – физиологический компонент этапов воспаления – при остром воспалении это предвестник перехода процесса во вторую фазу воспаления. Вслед за этим следует повышение содержания эозинофилов (т.е. кризис). Такой моноцитоз скоротечен и при нарастании эозинофилов сменяется лимфоцитозом: при вялотекущем воспалении и хронических инфекциях моноцитоз держится долго и может усиливаться;

при всех хронических процессах (в фазе обострения) – длительный высокий моноцитоз (при этом необходимо тщательно посмотреть все группы лимфоузлов для исключения инфекционного мононуклеоза, других ВПГ).

Наличие моноцитоза после клинического исчезновения симптомов воспаления указывает на незаконченный процесс. В ремиссии хронического процесса уровень моноцитов приходит в норму.

Повышение уровня моноцитов (моноцитоз):

- инфекции (вирусной, грибковой, протозойной и риккетсиозной этиологии), а также период реконвалесценции после острых инфекций;
- гранулематозы: туберкулез, сифилис, бруцеллез, саркоидоз, язвенный колит (неспецифический);
- системные коллагенозы (системная красная волчанка), ревматоидный артрит, узелковый периартериит;
- болезни крови (острый моноцитарный и миеломоноцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, миеломная болезнь, лимфогранулематоз);
- отравление фосфором, тетрахлорэтаном.

Понижение уровня моноцитов (моноцитопения):

- апластическая анемия (поражение костного мозга);
- волосатоклеточный лейкоз;
- пиогенные инфекции;
- роды;
- оперативные вмешательства;
- шоковые состояния;
- прием глюкокортикоидов.

Значения уровня моноцитов

Возраст	Моноциты, %
Новорожденные	3-12
< 2 нед.	5-15
2 нед. – 1 год	4-10
1-2 года	3-10
2-5 лет	3-9
6-7 лет	3-9
8 лет	3-9
9-11 лет	3-9
12-15 лет	3-9
> 16 лет	3-9

ПЛАЗМОЦИТЫ

Эти клетки, производные дифференцированных В-лимфоцитов, являются «фабрикой» иммуноглобулинов. Как правило, за пределы лимфоидной ткани не выходят. Однако при резком инфекционном раздражении часть плазмочитов может поступать в кровоток.

У здорового взрослого человека в периферической крови количество плазматических клеток не превышает 1-2 на тысячу лейкоцитов, поэтому в обычном анализе их не находят. Исключением служат новорожденные, в крови которых находят до 0,5-1 % плазмочитов.

Появление в крови плазматических клеток у взрослых и детей связано с течением ряда инфекционных заболеваний – корь, краснуха, холера, бактериальная дизентерия, тифы, малярия, тяжелый грипп.

Увеличение плазмочитов может быть связано с развитием сыпородной болезни после вакцинации.

Плазмочитоз постоянно сопутствует плазмочитоме (множественной миеломе) и плазмочеточному лейкозу.

БАЗОФИЛЫ **(basophilis)**

Самая малочисленная популяция лейкоцитов. Очень низкое количество базофилов в крови обуславливает при визуальном подсчете ошибку в определении количества этих клеток. Базофилы образуются в костном мозге. Главная их функция заключается в формировании реакции гиперчувствительности немедленного типа. Через лимфоциты базофилы принимают также участие и в реакциях замедленного типа – воспалении, аллергии.

Клиническую значимость имеет повышение количества базофилов параллельно с возрастанием числа эозинофилов. Гранулы окрашиваются основными красителями. Базофилы участвуют в аллергических и клеточных воспалительных реакциях замедленного типа в коже и других тканях, вызывая гиперемию, формирование экссудата, повышенную проницаемость капилляров. Содержат такие биологически активные вещества, как гепарин и гистамин (аналогичны тучным клеткам соединительной ткани). Базофильные лейкоциты при дегрануляции инициируют развитие анафилактической реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Повышение уровня базофилов (базофилия):

- хронический миелолейкоз (эозинофильно-базофильная ассоциация);
- микседема (гипотиреоз);
- ветряная оспа;
- гиперчувствительность к пищевым продуктам или лекарственным средствам;
- реакция на введение чужеродного белка;
- нефроз;
- хронические гемолитические анемии;
- состояние после спленэктомии;
- болезнь Ходжкина;
- лечение эстрогенами, антигиперлипидными препаратами;
- язвенный колит;
- длительное воздействие малых доз ионизирующего излучения (работники атомных станций, рентгенологи).

Норма: 0-0,5 %.

Уменьшение уровня базофилов (базофилопения) – менее $0,01 \times 10^9/\text{л}$ – отмечается при:

- длительной лучевой болезни;
- острых инфекциях;
- острой пневмонии;
- гиперфункции щитовидной железы;
- стрессовой ситуации;
- некоторых формах острого лейкоза.

ТРОМБОЦИТЫ

(кровяные пластинки, platelets)

Тромбоциты – форменные элементы крови, участвующие в гемостазе. Тромбоциты – мелкие безъядерные клетки овальной или круглой формы диаметром 2-5 мкм. Предшественниками тромбоцитов являются мегакариоциты – гигантские клетки костного мозга. Они возникают из плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетки. Популяция тромбоцитов неоднородна. Различают зрелые тромбоциты ($87,0 \pm 0,19\%$), юные ($3,2 \pm 0,13\%$), старые ($4,5 \pm 0,21\%$) и формы раздражения ($2,5 \pm 0,1\%$). Время циркуляции тромбоцитов – 10-12 суток. Существует точка зрения, что в

селезенке имеются вещества, как стимулирующие, так и угнетающие продукцию тромбоцитов.

В норме количество тромбоцитов составляет в среднем 250 000 в 1 мкл, но возможны вариации от 140 000 до 400 000.

В кровеносных сосудах тромбоциты могут располагаться у стенок и в кровотоке, осуществляя ангиотрофическую роль. В спокойном состоянии (в кровотоке) тромбоциты имеют дисковидную форму. При активации клеток тромбоциты приобретают сферичность и образуют специальные выросты (псевдоподии). С помощью подобных выростов кровяные пластинки могут слипаться друг с другом или прилипать к поврежденной сосудистой стенке. Тромбоциты обладают следующими способностями: агрегации, адгезии, дегрануляции, участвуют в ретракции сгустка. На своей поверхности они могут переносить факторы свертывания (фибриноген), антикоагулянты, биологически активные вещества (серотонин), а также циркулирующие иммунные комплексы. Адгезия и агрегация тромбоцитов позволяют обеспечивать гемостаз в мелких сосудах: они скапливаются в области повреждения, прилипают к поврежденной стенке. Тромбоциты способны переносить на своей мембране циркулирующие иммунные комплексы, поддерживают спазм сосудов.

Повышение уровня тромбоцитов:

– функциональные (реактивные) тромбоцитозы – временные, вызваны активацией гемопоэза:

- спленэктомия;
- воспалительные процессы (системные воспалительные заболевания, остеомиелит, туберкулез);
- анемии разного генеза (после кровопотери, железодефицитная, гемолитическая);
- состояния после хирургического вмешательства;
- онкологические заболевания (рак, лимфома);
- физическое перенапряжение;
- острая кровопотеря или гемолиз;

– опухолевые тромбоцитозы:

- миелопролиферативные расстройства (миелолейкозы);
- идиопатическая геморрагическая тромбоцитемия;
- эритремия.

Понижение уровня тромбоцитов:

– врожденные тромбоцитопении:

- синдром Вискотта-Олдрича;
- синдром Чедиака-Хигаси;

- синдром Фанкони;
- аномалия Мей-Хегглина;
- синдром Бернара-Сулье (гигантских тромбоцитов);
- приобретенные тромбоцитопении:
 - идиопатическая аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура;
 - лекарственная тромбоцитопения;
 - системная красная волчанка;
 - тромбоцитопения, ассоциированная с инфекцией (вирусные и бактериальные инфекции, риккетсиоз, малярия, токсоплазмоз);
 - спленомегалия;
 - апластическая анемия и миелофтиз (замещение костного мозга опухолевыми клетками или фиброзной тканью);
 - метастазы опухолей в костный мозг;
 - мегалобластные анемии;
 - пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
 - синдром Evans (аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения);
 - ДВС-синдром (диссеминированного внутрисосудистого свертывания);
 - массивные гемотрансфузии, экстракорпоральное кровообращение;
 - в период новорожденности (недоношенность, гемолитическая болезнь новорожденных, неонатальная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура);
 - застойная сердечная недостаточность;
 - синдром Фишера-Эванса (приобретенная аутоиммунная гемолитическая анемия в сочетании с аутоиммунной тромбоцитопенией);
 - тромбоз почечных вен.

Клинические формы тромбоцитозов и тромбоцитопений

Патогенетические группы	Клинические формы, ситуации
Тромбоцитозы	
Первичные	Миелопролиферативные заболевания: хронический миелолейкоз, миелофиброз, эритремия
Вторичные: а) реактивные: - при злокачественных заболеваниях;	Карцинома, лимфома, лимфогранулематоз.

Патогенетические группы	Клинические формы, ситуации
- при воспалительных заболеваниях; - при острой анемии; - после операций; б) после спленэктомии	Острый ревматизм, ревматоидный артрит, язвенный колит, туберкулез, остеомиелит. Острая постгеморрагическая, острая гемолитическая. В течение 2 недель. В течение 2 месяцев
Тромбоцитопении	
В результате снижения продукции тромбоцитов (недостаточность кроветворения)	
А. Приобретенные: - идиопатическая; - после вирусных инфекций; - вследствие интоксикации: а) экзогенной; б) эндогенно-инфекционно-токсической; - при опухолевых заболеваниях; - при мегалобластных анемиях; - ночная пароксизмальная гемоглобинурия	Идиопатическая гипоплазия гемопоэза. Вирусный гепатит, аденовирусы. Химические вещества (бензол, инсектициды), антибиотики (левомецетин, стрептомицин), алкоголь, ионизирующая радиация. Уремия, тяжелые болезни печени, вирусный или бактериальный сепсис, милиарный туберкулез, риккетсиозы, токсоплазмоз. Острые лейкозы, миелодиспластический синдром, миелофиброз и остеомиелосклероз, метастазы карциномы и саркомы в костный мозг. В12- и фолиевые дефицитные анемии
Б. Наследственные	Синдром Фанкони, синдром Вискотта-Олдрича, аномалия Мея-Хеглина, синдром Бернара-Сулье
В результате повышения деструкции тромбоцитов:	
А. Иммунные: - аутоиммунные: - первичные; - вторичные; - изоиммунные; - гетероиммунные (гаптенные); - лекарственные воздействия; - вирусы	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура При системной красной волчанке, хроническом активном гепатите, хроническом лимфолейкозе и др. у новорожденных (проникновение материнских антител), посттрансфузионные. Гиперчувствительность к лекарствам
Б. Разрушение в селезенке	Гиперспленизм при гистиоцитозах, болезнях накопления, лимфомах, волосатоклеточном лейкозе, туберкулезе селезенки, миелопролиферативных заболеваниях, портальной гипертензии
В. Потребление тромбоцитов	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Значения уровня тромбоцитов

Возраст, пол		Уровень тромбоцитов, $\times 10^9$ клеток/L
1-5 лет	женщины	229-553
	мужчины	217-497
6-10 лет	женщины	184-488
	мужчины	181-512
11-15 лет	женщины	154-442
	мужчины	156-408
16-20 лет	женщины	154-386
	мужчины	140-392
21-30 лет	женщины	154-386
	мужчины	140-336
31-40 лет	женщины	170-394
	мужчины	132-356
41-50 лет	женщины	149-409
	мужчины	139-403
51-60 лет	женщины	177-393
	мужчины	136-380
61-70 лет	женщины	152-396
	мужчины	150-362
> 70 лет	женщины	149-409
	мужчины	139-335

MPV – средний объем тромбоцитов (*mean platelet volume*)

«Молодые» кровяные пластинки имеют больший объем, поэтому при ускорении тромбоцитопоэза средний объем тромбоцитов возрастает.

Повышение MPV:

- миелопролиферативные заболевания;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- гипертиреоз;
- атеросклероз;
- сахарный диабет;
- курение и употребление алкоголя.

Понижение MPV:

- состояния после спленэктомии;
- синдром Вискотта-Олдрича.

PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему (platelet distribution width)

Количественно отражает гетерогенность популяции этих клеток по размерам (степень анизоцитоза тромбоцитов). Изменяется этот показатель при миелопролиферативных заболеваниях.

Норма: 15,0-17,0 %.

ТРОМБОКРИТ (platelet crit)

Является параметром, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами.

Норма: 0,108-0,282 %.

СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ (СОЭ)

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – показатель скорости разделения крови в пробирке с добавленным антикоагулянтом на два слоя: верхний (прозрачная плазма) и нижний (осевшие эритроциты). Скорость оседания эритроцитов оценивается по высоте образовавшегося слоя плазмы (в мм) за 1 час. Удельная масса эритроцитов выше, чем удельная масса плазмы, поэтому в пробирке при наличии антикоагулянта (цитрата натрия) под действием силы тяжести эритроциты оседают на дно. Процесс оседания (седиментации) эритроцитов можно разделить на три фазы, которые происходят с разной скоростью. Сначала эритроциты под действием силы тяжести медленно оседают отдельными клетками. Затем они образуют агрегаты – «монетные столбики», и оседание происходит быстрее. В третьей фазе образуется очень много агрегатов эритроцитов, их оседание сначала замедляется, а потом постепенно прекращается.

Показатель СОЭ меняется в зависимости от множества физиологических и патологических факторов. Значения СОЭ у женщин несколько выше, чем у мужчин. Изменения белкового состава крови при беременности ведут к повышению СОЭ в этот период. Снижение содержания эритроцитов (анемия) в крови приводит к ускорению СОЭ и, напротив, повышение содержания эритроцитов в крови замедляет скорость седиментации. В те-

чение дня возможно колебание значений, максимальный уровень отмечается в дневное время.

Это интегральный показатель, включающий в себя результат действия многих факторов. СОЭ зависит от вязкости плазмы крови (обусловлена соотношением и электростатическим зарядом низко- и высокомолекулярных белков – альбумина/глобулина и фибриногена).

СОЭ может быть снижено при эритроемии и реактивном эритроцитозе, при недостаточности кровообращения, серповидноклеточной анемии, гиперпротеинемии, гипофибриногенемии, эпилепсии, выраженном токсикозе и эксикозе, эпилепсии.

СОЭ указывает лишь на активность воспалительного процесса, но не говорит о его качестве.

В разгаре воспаления этот показатель повышается, после его завершения СОЭ снижается. Следует помнить, что после окончания воспаления СОЭ часто длительно находится на высоком уровне, без признаков хронизации процесса. В то же время нормализация СОЭ после окончания обострения хронического воспаления не указывает на выздоровление.

Для повышения точности исследования используется метод Вестергрена, где применяются капилляры длиной 200 мм.

Повышение (ускорение СОЭ):

физиологическое:

- пожилой возраст;
- у женщин во время беременности, менструации, в послеродовом периоде;

патологическое:

- воспалительные процессы;
- интоксикации;
- острые и хронические инфекции (пневмония, остеомиелит, туберкулез, сифилис);
- аутоиммунные заболевания (коллагенозы);
- инфаркт миокарда;
- травмы, переломы костей;
- состояние после шока, операционных вмешательств;
- анемии, состояние после кровопотери;
- заболевания почек (хронический нефрит, нефротический синдром);
- злокачественные опухоли;
- парапротеинемии (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема);

- гиперфибриногенемия;
- прием лекарственных препаратов (эстрогенов, глюкокортикоидов).

Понижение (замедление СОЭ):

- голодание, снижение мышечной массы;
- прием кортикостероидов;
- беременность (особенно 1 и 2 триместры);
- вегетарианская диета;
- гипергидратация;
- миодистрофии.

Значения уровня СОЭ

Возраст, пол		СОЭ, мм/ч
до 10 лет		2-10
10-50 лет	женщины	2-10
	мужчины	2-15
> 50 лет	женщины	0-15
	мужчины	0-25

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗАТОР

Количество или процент средних клеток

Современные гематологические анализаторы при подсчете количества лейкоцитов распределяют эти клетки по объему и подсчитывают каждую фракцию отдельно. Но соотношение размеров клеток в приборе и в окрашенных мазках крови различно. Это связано с тем, что для подсчета концентрации лейкоцитов необходимо разрушить эритроциты, поскольку размеры лейкоцитов близки к размерам эритроцитов. Для этого к фракции крови добавляется гемолитик, который разрушает мембраны эритроцитов, лейкоциты же остаются целыми. После такой обработки лизирующим раствором различные формы лейкоцитов претерпевают изменения размеров в разной степени. Область малых объемов формируется лимфоцитами, которые под действием гемолитика значительно уменьшаются в объеме. Нейтрофилы, напротив, расположены в области больших объемов. Между ними имеется зона так называемых «средних лейкоцитов», в которую попадают базофилы, эозинофилы и моноциты.

Нормальные показатели средних клеток говорят о правильном соотношении видов лейкоцитов в этой популяции. При патологических показателях необходимо просматривать лейкоцитарную формулу.

**Соотношение размеров клеток в окрашенных мазках крови
и в приборе после обработки лизирующим раствором**

Тип клеток	Размер клеток при визуальном анализе мазков крови	Размер клеток после обработки лизатом
Лимфоциты	Наименьший	Наименьший
Базофилы	Средний	Средний
Эозинофилы	Средний	Средний
Моноциты	Наибольший	Средний
Нейтрофилы	Средний	Наибольший

С прибора выдаются следующие значения:

Абсолютное количество лимфоцитов

Единицы измерения: $\times 10^9$ клеток/L

Референсные значения: $(0,8 \dots 4,0) \times 10^9$ клеток/L

Абсолютный лимфоцитоз: $> 4,0 \times 10^9$ клеток/L

Относительный лимфоцитоз: $> 40 \%$

Абсолютная лимфоцитопения: $< 0,8 \times 10^9$ клеток/L

Относительная лимфоцитопения: $< 20 \%$

Абсолютное количество гранулоцитов

Единицы измерения: $\times 10^9$ клеток/L

Референсные значения: $(2,0 \dots 7,0) \times 10^9$ клеток/L

Абсолютный нейтрофилез: $> 7,0 \times 10^9$ клеток/L

Относительный нейтрофилез: $> 70 \%$

Абсолютная нейтропения: $< 2,0 \times 10^9$ клеток/L

Относительная нейтропения: $< 50 \%$

Агранулоцитоз: $< 0,5 \times 10^9$ клеток/L

Количество средних клеток (эозинофилы, базофилы)

Единицы измерения: $\times 10^9$ клеток/L

Референсные значения: $(0,1 \dots 0,9) \times 10^9$ клеток/L

Процент средних клеток (эозинофилы, базофилы)

Единицы измерения: %

Референсные значения: 3,0-9,0 %

ДАННЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

RBC (red blood cells) – эритроциты

MCV (mean cell volume) – средний объем эритроцитов

MCH (mean cell hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC (mean cell Hemoglobin concentration) – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW (red cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов по объему

WBC (white blood cell) – белые кровяные тельца-лейкоциты

Eos – эозинофилы

Mon – моноциты

Bas – базофилы

Plat – тромбоциты

MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцитов

PDW (platelet distribution width) – ширина распределения тромбоцитов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

2. ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРНАЛЬНОГО ПУНКТАТА

Миелограмма – процентное соотношение клеточных элементов в мазках, приготовленных из пунктатов 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 костного мозга с их производными зрелыми клетками крови.

Костный мозг исследуют для подтверждения или установления диагноза различных форм гемобластозов и анемий.

Анализ пунктата костного мозга

Материал для цитологического исследования костного мозга получают посредством пункционной (аспирационной) биопсии плоских костей. Наиболее доступными и безопасными для данной манипуляции являются грудина и подвздошные кости. Пункцию проводят специальной иглой с мандреном. После извлечения последнего осуществляют аспирацию костного мозга шприцем. Костномозговая взвесь включает эритроциты периферической крови, жировую ткань костного мозга, ядросодержащие клетки паренхимы и стромы костного мозга (миелокарициты и мегакарициты).

Часть полученной взвеси костномозговых клеток используют для **подсчета абсолютного количества** ядросодержащих клеток костного мозга: миелокарицитов («миело» – костномозговая, «карио» – ядросодержащая, «цит» – клетка) и мегакарицитов (предшественники тромбоцитов). Мегакарициты являются самыми крупными клетками костного мозга, хорошо дифференцируются по размеру и форме при малом увеличении микроскопа. Мегакарицитов в 1000 раз меньше, чем других ядросодержащих клеток костного мозга. Эти два фактора являются основанием для подсчета количества мегакарицитов и миелокарицитов отдельно.

Из оставшейся части костномозговой взвеси делают мазки на предметных стеклах. Мазки с клетками костного мозга фиксируют, окрашивают по Романовскому–Гимзе и исследуют с помощью светового микроскопа с подсчетом миелограммы на 250-500 клеток.

Миелограмма – процентное содержание различных видов ядросодержащих клеток костного мозга соответствующих рядов (линий) кроветворения.

Изучению костного мозга в микроскопе с иммерсионной системой для подсчета миелограммы предшествует просмотр препарата на малом увеличении. Это позволяет установить, на сколько пунктат богат клеточными элементами, определить состояние мегакариоцитарного аппарата, хорошо различимого при малом увеличении, обнаружить скопление клеток, похожих на опухолевые, и пр.

Определение процентного клеточного состава костного мозга требует подсчета не менее 250 клеток. В этом случае количество клеток каждого вида умножают на 2 и полученное число делят на 5. При подсчете 500 клеток количество клеток каждого вида делят на 5. Патологические изменения параметров миелограммы, перечень патологических клеток костного мозга, а также признаки дисплазии кроветворения представлены в приложении 3.

Алгоритм оценки миелограммы:

1. Оценка клеточности пунктата по данным абсолютного количества миелокариоцитов и мегакариоцитов.
2. Определение наличия или отсутствия патологических клеток костного мозга.
3. Подсчет суммарного количества клеток каждой линии дифференцировки (гранулоцитопоза, эритропоза, лимфопоза, моноцитопоза).
4. Оценка процентного соотношения клеток гранулоцитопоза и эритропоза (индекс «лейко/эритро»).
5. Оценка процентного состава клеток разных стадий дифференцировки внутри каждой из линий (ростков) дифференцировки.
6. Выявление признаков дисплазии кроветворения.

Пределы референсных значений показателей пунктата костного мозга

Показатель, единицы	У взрослых $X \pm 1,5S^*$	У новорож- денных $X \pm S^{**}$	Возраст 3 года $X \pm S^{**}$	Возраст 3-6 лет $X \pm S^{***}$
Количество миелока- риоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	41,6-195,0	146,5-222,5	170,8-296,8	100,4-300,0
Количество мегака- риоцитов ($\times 10^6/\text{л}$)	50,0-150,0	51,8-108,2	53,8-113,8	52,8-157,2
Бласты (%)	0,1-1,1	0,7-2,1	1,3-2,7	0-1,2
Миелобласты (%)	0,2-1,7	0,8-1,8	0,8-3,3	1,5-3,6
Нейтрофильные промиелоциты (%)	1,0-4,1	4,2-6,2	2,8-5,8	1,2-3,8

Показатель, единицы	У взрослых $X \pm 1,5S^*$	У новорож- денных $X \pm S^{**}$	Возраст 3 года $X \pm S^{**}$	Возраст 3-6 лет $X \pm S^{***}$
Нейтрофильные миелоциты (%)	7,0-12,2	8,1-12,3	8,5-11,9	4,2-8,7
Нейтрофильные метамиелоциты (%)	8,0-15,0	6,8-8,8	7,1-9,0	6,5-10,3
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	12,8-23,7	20,0-25,2	14,0-25,4	13,2-24,0
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	13,1-24,1	18,0-23,6	13,3-22,5	8,3-13,9
Все нейтрофильные элементы (%)	52,7-68,9			43,0-57,4
Эозинофилы всех генераций (%)	0,5-5,8	2,7-5,3	2,8-6,8	2,4-7,4
Базофилы (%)	0-0,5	0-0,3	0-0,1	0,2-0,8
Лимфоциты (%)	4,3-13,7	2,0-4,8	6,7-14,6	18,7-29,5
Моноциты (%)	0,7-3,1	0-0,1	0-0,2	1,8-5,5
Плазматические клетки (%)	0,1-1,8	0,1-0,1	0-0,3	0-0,5
Эритробласты (%)	0,2-1,1	1,0-1,8	0,8-2,0	0,3-1,0
Пронормобласты (%)	0,1-1,2			
Нормобласты базофильные (%)	1,4-4,6	2,5-5,1	1,4-3,4	1,2-2,4
полихроматофильные (%)	8,9-16,9	6,9-10,6	7,5-11,2	7,8-16,0
оксифильные (%)	0,8-5,6	5,9-10,0	5,5-7,3	0,1-1,9
Все эритрокариоциты (%)	14,5-26,5			11,3-19,4
Ретикулярные клетки	0,1-1,6	0,6-1,9	0,1-1,4	0,2-1,2
Лейкоэритробласти- ческое отношение	2,1-4,5	3,0-4,4	3,2-5,0	
Индекс созревания эритрокариоцитов	0,8-0,9			
Индекс созревания нейтрофилов	0,5-0,9			

* По данным В. В. Соколова, И. А. Грибовой (1972).

** По данным Ю. А. Малаховского с соавт. (1963).

*** По данным Д. Г. Паписовой (1974).

Миелокариоцитов число

Характеристика: считаются все клетки костного мозга, содержащие ядра в камере Горяева.

Норма: 41 600-195 200 в 1 мкл.

Варианты патологии	Клиническое значение
Уменьшение показателя	Апластическая анемия, лучевая или цитостатическая аплазия кроветворения, сублейкемический миелоз

Мегакариоцитов число

Характеристика: считается количество крупных клеток (мегакариоцитов) во взвеси костного мозга в камере Горяева.

Норма: 20 000-108 000 в 1 мкл.

Варианты патологии	Клиническое значение
Уменьшение числа	Иммунные тромбоцитопении, лучевая и цитостатическая аплазия кроветворения, апластическая анемия

Мегакариоциты

Характеристика: клетки гигантских размеров с ядром необычной причудливой формы с обилием долек и складок, объемы ядра и цитоплазмы равны между собой, на периферии видны «цепочки» отпочковывающихся тромбоцитов.

Норма: 0-0,6 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствуют мегакариоциты.	Иммунные формы тромбоцитопении, апластическая анемия.
Повышенное количество мегакариоцитов.	Миелоидные формы хронических лейкозов.
Отсутствует «отшнуровка» тромбоцитов	Активация тромбоцитогенеза (тромбоцитопения потребления при ДВС-синдромах, тромбоцитопенических пурпурах и т.д.)

Бласты недифференцированные

Характеристика: клетки различных размеров, обычно крупные, с нежно-сетчатым ядром, занимающим практически весь объем, и узким ободком цитоплазмы, часто расположены эксцентрично.

Норма: 0,1-1,1 % (до 5 %) от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Повышение числа бластов до 20 %.	Острый лейкоз, миелоидные формы хронического лейкоза, миелодиспластический синдром.
Повышение числа бластов более 20 %	Острый лейкоз

Миелобласты

Характеристика: крупные клетки с округлыми ядрами, нежной структурой в виде тонкопетливой сети с ядрышками, цитоплазма различной степени базофилии, окружает ядро ободком, часто с зернистостью.

Норма: 0,2-1,7 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Повышение числа миелобластов до 20 %.	Миелодиспластический синдром, бластный криз при хроническом миелолейкозе.
Повышение числа миелобластов более 20 %	Бластный криз при хроническом миелолейкозе

Промиелоциты нейтрофильные

Характеристика: крупные клетки с округлыми ядрами, с более грубой структурой, чем у миелобласта, иногда с ядрышками, цитоплазма различной степени базофилии, окружает ядро ободком, содержит обильную зернистость.

Норма: 1,0-4,1 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 4,1 %.	Лейкемоидные реакции, «выход» из агранулоцитоза, наследственные нейтропении. Хронический миелолейкоз, промиелоцитарный лейкоз.
Менее 1 % или отсутствие	Иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга, лейкозы

Миелоциты нейтрофильные

Характеристика: крупные клетки с округлыми или овальными ядрами, расположенными эксцентрично, с глыбчатой структурой, иногда определяются ядрышки; цитоплазма с чередованием базофилии и нейтрофилии, часто с зернистостью.

Норма: 7,0-12,2 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 12,2 %.	Лейкемоидные реакции, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз.
Менее 7 % или отсутствие	Иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга

Метамиелоциты нейтрофильные

Характеристика: клетки с подковообразным ядром и нейтрофильной зернистой цитоплазмой.

Норма: 8,0-15,0 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 15 %.	Лейкемоидные реакции, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз.
Менее 8 % или отсутствие	Иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга

Нейтрофилы палочкоядерные

Характеристика: клетки с зернистой нейтрофильной цитоплазмой и ядром в виде жгута или палочки.

Норма: 12,8-23,7 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 23,7 %.	Лейкемоидные реакции, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, синдром «ленивых» лейкоцитов.
Менее 12,8 % или отсутствие	Иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга

Нейтрофилы сегментоядерные

Характеристика: клетки с нейтрофильной цитоплазмой и плотным ядром, состоящим из 2-3 фрагментов.

Норма: 13,1-24,1 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 24,1 %.	Лейкемоидные реакции, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, синдром «ленивых» лейкоцитов.
Менее 13,1 % или отсутствие	Иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга

Нейтрофилы общие

Норма: 52,7-68,9 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 69 %.	Лейкемоидные реакции, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз.
Менее 52 % или отсутствие	Иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга

Эозинофилы всех генераций

Норма: 0,5-5,8 % от общего числа миелокариоцитов.

Эозинофилы, клетки, фагоцитирующие комплексы антиген-антитело, представленные в основном иммуноглобулином Е. Эозинофилы отвечают за хемотаксические факторы, выделяемые тучными клетками и базофилами, а также за комплексы антиген-антитело.

Эозинофилия выше уровня $0,4 \times 10^9$ у взрослых и $0,7 \times 10^9$ у детей может иметь место при гиперэозинофильных лейкемоидных реакциях, бронхиальной астме, ангионевротическом отеке. Увеличение содержания эозинофилов до 10-30 и даже до 50-70 % наблюдается при стронгилоидозе, токсокарозе (последний сочетается часто с пневмонией), узелковом периартериите.

Эозинопения – реже встречаемое состояние, и врачи порой не обращают на неё внимание. Тем не менее оно обусловлено повышением адренкортикоидной активности. Эозинопения часто характерна для инфекции

онно-токсического процесса, наблюдается в постоперационном периоде (С.Г. Щербак, 2013).

Ниже приведены другие варианты заболеваний, связанных с эозинофилией:

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 0,5 %	Гельминтозы, аллергические реакции, системные васкулиты, злокачественные опухоли, хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, лимфосаркомы, острый лейкоз, лимфогранулематоз

Базофилы всех генераций

Норма: 0-0,5 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 0,5 %	Хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, базофильный лейкоз, эритремия, хронический язвенный колит, гипофункция щитовидной железы, лечение эстрогенами, дефицит железа

Лимфоциты

Характеристика: небольшие по размеру клетки, сопоставимые с эритроцитом, имеющие грубое глыбчатое ядро, занимающее менее половины объема клетки.

Норма: 4,3-13,7 % от общего числа миелокариоцитов.

Лимфоциты образуются в костном мозге, активно функционируют в лимфоидной ткани, являются главными клеточными элементами иммунной системы. У детей до 5-6-летнего возраста среди общего количества лейкоцитов преобладают лимфоциты, затем происходит перекрест, при котором доминируют нейтрофилы. Адекватный ответ на антигенную стимуляцию сопровождается лимфоцитозом, неадекватный – лимфоцитопенией. *Лимфоцитоз* наблюдается при вирусных инфекциях – гриппе, ОРЗ, герпетических инфекциях (вирус Эпштейна-Барра, ЦМВ), остром вирусном гепатите, хроническом лимфолейкозе, микроглобулинемии Вальденстрема. При коклюше – лимфоцитоз, сочетаемый с лейкоцитозом.

Лимфоцитопения наблюдается при панцитопении, тяжелых вирусных процессах, злокачественных новообразованиях, при приеме кортикостероидов и других лекарственных токсических средств, приеме цитостатиков, почечной недостаточности.

Моноциты

Характеристика: крупные клетки с бобовидным ядром, занимающим менее половины объема клетки и имеющим зрелую структуру.

Норма: от 0,7-3,1 до 11 % от общего числа миелокариоцитов.

Моноциты образуются в костном мозге из монобластов. Они относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров. В тканях они дифференцируются в макрофаги, которые являются консолидирующими для всех типов клеток, участвующих в иммунном ответе. Моноцитоз возникает при инфекциях: эндокардите, инфекционном мононуклеозе, грибковых поражениях, протозойных инфекциях (малярия, лейшманиоз, кала-азар), грануломатозах (туберкулез, сифилис, саркоидоз, язвенный колит), коллагенозах (СКВ, РА, узелковый периартериит).

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 3,1 %	Туберкулез, сепсис, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, «выход» из агранулоцитоза, хронический миелолейкоз

Плазматические клетки

Характеристика: относительно небольшие по размеру клетки неправильной, вытянутой формы со зрелым ядром, расположенным эксцентрично и занимающим около трети объема клетки; в цитоплазме часто видны вакуоли.

Норма: 0,1-1,8 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Повышение до 20 %.	Инфекции, гипернефроидный рак, иммунный агранулоцитоз, апластическая анемия.
Выше 20 %	Миеломная болезнь

Эритробласты

Характеристика: крупные клетки с нежной структурой: ядра с ядрышками, цитоплазма интенсивно базофильно окрашена, имеется перинуклеарная зона просветления.

Норма: 0,2-1,1 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствуют.	Апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга.
Более 1,1 %	Гемолиз, кровопотеря, В12-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, острый эритромиелоз

Пронормобласты (пронормоциты)

Характеристика: крупные и менее крупные клетки с базофильной цитоплазмой и перинуклеарным просветлением, ядро со сплетением хроматинных нитей с утолщениями.

Норма: 0,1-1,2 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 1,2 %.	Гемолиз, кровопотеря, В12-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, острый эритромиелоз.
Менее 0,1 % или отсутствие	Апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга

Нормобласты (нормоциты) базофильные

Характеристика: клетки разных размеров с грубой структурой ядра (колесовидная) и базофильной цитоплазмой.

Норма: 1,4-4,6 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 4,6 %.	Гемолиз, кровопотеря, эритремия, острый эритромиелоз.
Менее 1,4 % или отсутствие	Апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга, лейкозы

Нормобласты (нормоциты) полихроматофильные

Характеристика: клетки разных размеров с грубой структурой ядра (колесовидная) и менее насыщенной базофильной цитоплазмой, чем у базофильного нормобласта.

Норма: 8,9-18,9 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 16,9 %.	Гемолиз, кровопотеря, железодефицитная анемия, эритремия.
Менее 8,9 % или отсутствие	Апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга, лейкозы

Нормобласты (нормоциты) оксифильные

Характеристика: клетки относительно небольших размеров с грубой компактной структурой ядра и насыщенной гемоглобином цитоплазмой.

Норма: 0,8-5,6 % от общего числа миелокариоцитов.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 5,6 %.	Гемолиз, кровопотери.
Менее 0,8 % или отсутствие	Апластическая анемия, парциальная красноклеточная аплазия, цитостатическая или лучевая аплазия костного мозга, лейкозы

Индекс лейкоэритробластический

Характеристика: соотношение клеток гранулоцитарного и эритроцитарного рядов.

Норма: 2,1-4,5.

Варианты патологии	Клиническое значение
Менее 2,1.	Гемолиз, кровопотеря, эритремия, острый эритромиелоз.
Более 4,5	Хронический миелолейкоз, сублейкемический миелоз, лейкомиметические реакции, парциальная красноклеточная аплазия

Индекс созревания эритрокариоцитов

Характеристика: соотношение полихроматофильных и оксифильных нормобластов к эритробластам, пронормобластам и нормобластам.

Норма: 0,8-0,9.

Варианты патологии	Клиническое значение
Уменьшение показателя	«Неэффективный» (ускоренный) эритропоэз при гемолизе, кровопотере, В12-дефицитной анемии

Индекс созревания нейтрофилов

Характеристика: соотношение промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов к палочко- и сегментоядерным нейтрофилам.

Норма: 0,5-0,9.

Варианты патологии	Клиническое значение
Выше 0,9	Бластный криз при хроническом миелолейкозе

3. ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОК КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА

Цитохимическое исследование клеток крови и костного мозга имеет большое диагностическое значение в начальной дифференциации бластных клеток при остром лейкозе (миелобласты, монобласты, эритробласты, лимфобласты). Кроме того, цитохимическая реакция с берлинской лазурью служит способом выявления сидеробластов и сидероцитов – эритрокариоцитов и эритроцитов, содержащих гранулы железа. В случае наличия в эритрокариоците более 5 гранул железа, радиально расположенных вокруг ядра, эту клетку называют кольцевидным сидеробластом. Кольцевидные сидеробласты – признак перегрузки железом и/или дисплазии эритропоэза.

В основе цитохимии клеток крови и костного мозга лежит использование цветных химических реакций для определения в клетке метаболически активных энзимов (ферментов) и субстратов (веществ). Материалом для исследований служат фиксированные мазки крови и костного мозга.

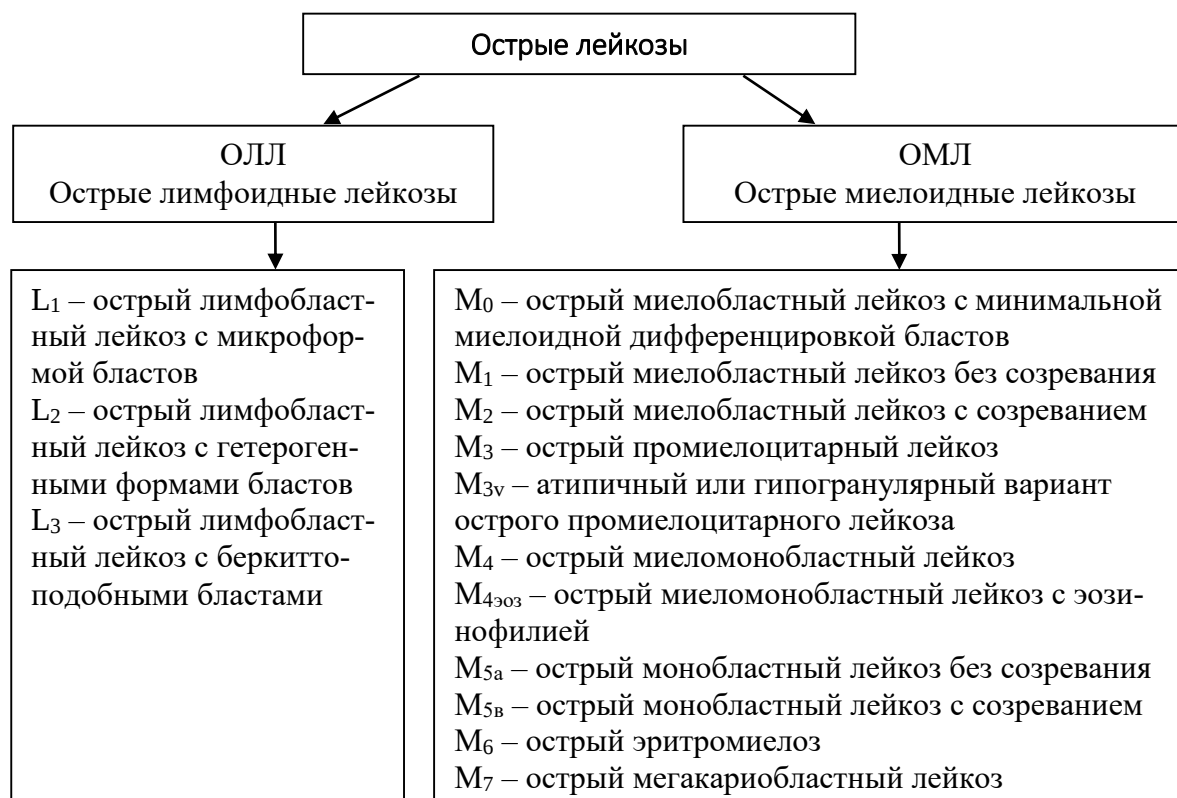
Цитохимическая диагностика острых лейкозов базируется на том, что лейкозные клетки, особенно до начала химиотерапии, сохраняют особенности метаболизма (ферменты и субстраты), присущие их нормальным аналогам. Наибольшее диагностическое значение в цитохимической диагностике имеют ферменты – миелопероксидаза, кислая и щелочная фосфатаза, неспецифические эстеразы, а также субстраты – липиды и углеводы.

Цитохимическое исследование клеток крови и пунктатов костного мозга основано на особенности некоторых веществ и ферментов, участвующих в клеточном метаболизме, вступающих в реакцию с определенными красителями, давая 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.

**Цитохимические особенности бластных клеток,
на основе которых проводится дифференциация вариантов
острых лейкозов**

Форма острого лейкоза	Перок- сидаза	Липиды	PAS- реакция	Неспецифи- ческая эстераза	Хлор- ацетат- эстераза	Кислая фосфа- таза
Недиф- ферен- цируе- мый	отрица- тельная	отрица- тельная	отрицатель- ная	отрицатель- ная	отрица- тельная	отрица- тельная
Лимфо- бласт- ный	отрица- тельная	отрица- тельная	положитель- ная крупно- гранулярная	отрицатель- ная или сла- боположи- тельная, не ингибируется NaF	отрица- тельная	иногда положи- тельная диффуз- ная
Миело- бласт- ный	положи- тельная	положи- тельная	положитель- ная диффуз- ная	слабополо- жительная, не ингибиру- ется NaF	положи- тельная	положи- тельная
Миело- моно- бласт- ный	слабо- положи- тельная	слабопо- ложи- тельная	положитель- ная мелко- гранулярная	выраженная положитель- ная, не инги- бируется NaF	отрица- тельная	выра- женная положи- тельная
Моно- бласт- ный	слабо- положи- тельная или отрица- тельная	слабопо- ложи- тельная или отри- цательная	положитель- ная мелко- гранулярная	выраженная положитель- ная, ингиби- руется NaF	отрица- тельная	выра- женная положи- тельная
Промие- лоцитарный	выра- женная положи- тельная	выражен- ная поло- житель- ная	выраженная положитель- ная	выраженная положитель- ная, не инги- бируется NaF	выра- женная положи- тельная	выра- женная положи- тельная
Эритро- миелоз: бласт- ные клетки эритро- нормо- бласты	положи- тельная отрица- тельная	положи- тельная отрица- тельная	положитель- ная диффуз- ная положитель- ная диффуз- ная или крупногра- нулярная	слабополо- жительная положитель- ная	положи- тельная отрица- тельная	положи- тельная положи- тельная

Для постановки диагноза лейкоза и проведения лечения необходимо кроме цитологических и цитохимических исследований клеток крови и костного мозга производить фенотипирование лейкозов методом проточной цитометрии.



Иммунологическая характеристика ОМЛ

	M₀	M₁/M₂	M₃	M₄	M₅	M₆	M₇
МПО	+/-	+	+	+	-/+	-/+	-
CD13	+/-	+	+	+	+/-	-	+/-
CD14	-	-	-	+/-	+/-	-	-
CD15	-	+/-	-/+	+/-	+	-	-
CD33	+/-	+/-	+	+	+	+	+
CD34	+/-	+/-	-	-/+	-	-	-
CD41	-	-		-	-	-	+
CD61	-	-	-	-	-	-	+
GlycophorinA	-	-	-	-	-	+	-
HLA-DR	+/-	+	-	+	+	-	+

Примечания:

- – экспрессия антигена отрицательная;
- /+ – экспрессия антигена менее чем в 50 % случаев;
- +/- – экспрессия антигена более чем в 50 % случаев;
- + – экспрессия антигена положительная;
- МПО – миелопероксидаза.

Иммунологическая классификация ОЛЛ

Фенотип	Антигены
В-линейные*:	
В-I (про-В) ОЛЛ	CD19+ и/или CD79+ и/или CD22+
В-II (common) ОЛЛ	CD10+
В-III (пре-В) ОЛЛ	Цитоплазматическая μ -цепь+
В-IV (зрелый-В) ОЛЛ	Цитоплазматические и поверхностные κ - и λ -цепи Ig+
* Позитивные с двумя из трех маркеров	Большинство случаев Tdt+, HLA-DR+, кроме В-IV, который часто Tdt-
Т-линейные**:	Цитоплазматический/мембранный CD3+
Т-I (про-Т) ОЛЛ	CD7+
Т-II (пре-Т) ОЛЛ	CD2+ и/или CD5+ и/или CD8+
Т-III (кортикальный Т) ОЛЛ	CD1a+
Т-IV (зрелый -Т) ОЛЛ	Мембранный CD3+, CD1a-
** Большинство случаев Tdt+, HLA-DR-, CD34-, но эти маркеры не всегда учитываются в диагностике и классификации	

Таким образом, диагноз острого лейкоза и программа химиотерапии устанавливаются на основании иммунофенотипирования.

Аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза)

Характеристика: катализатор отщепления концевой фосфатной группы от АТФ с образованием АДФ и высвобождением энергии.

Норма: АТФ-аза выявляется в В-лимфоцитах и плазматических клетках.

Варианты патологии	Клиническое значение
Обнаружение АТФ-азы в бластных клетках	Принадлежность острого лейкоза или лимфосаркомы к В-клеточному варианту

Гликоген

Характеристика: выявляется с помощью PAS-реакции.

Норма: выявляется в клетках гранулоцитарного ряда, начиная с миелобласта; по мере созревания содержание гликогена возрастает, в нейтрофилах обнаруживается в виде глыбок. В моноцитах и эозинофилах содержится в виде пылевидной зернистости или диффузного окрашивания.

Варианты патологии	Клиническое значение
Диффузное, диффузно-гранулярное окрашивание бластных клеток.	Острый миелобластный, монобластный, миеломонобластный или промиелоцитарный лейкоз.
Глыбки в бластных клетках	Острые лимфобластные лейкозы

Липиды

Характеристика: содержатся в цитоплазме клеток в виде нейтрального жира, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина.

Норма: содержатся в клетках нейтрофильного ряда, эозинофилах, моноцитах, макрофагах; количество липидов возрастает по мере созревания клеток.

Варианты патологии	Клиническое значение
Высокое содержание в бластных клетках.	Острый миелобластный и промиелоцитарный лейкоз.
Содержатся в отдельных бластных клетках.	Острый монобластный и миеломонобластный лейкоз.
Отсутствуют в бластных клетках	Острые лимфобластные лейкозы

Мукополисахариды кислые

Характеристика: состоят из гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и гепаринмоносульфата.

Норма: содержатся в незрелых клетках, базофилах и тучных клетках.

Варианты патологии	Клиническое значение
Высокая активность в бластных клетках.	Острый промиелоцитарный лейкоз.
Слабая реакция в отдельных бластных клетках.	Острый миелобластный лейкоз.
Реакция в бластных клетках отсутствует	Острый лимфобластный, монобластный, миелобластный лейкоз

Нафтилэстераза-α

Характеристика: фермент, участвующий в расщеплении глицериновых и других жирных кислот с короткой цепью.

Норма: обнаруживается в клетках гранулоцитарного ряда, начиная с миелобласта, клетках эритрона, мегакариоцитах, тромбоцитах, эозинофилах и моноцитах. Активность подавляется фторидом натрия.

Варианты патологии	Клиническое значение
Активность в бластных клетках низкая, не подавляется фторидом натрия.	Острый миелобластный и промиелоцитарный лейкоз.
Высокая активность в бластных клетках, подавляется фторидом натрия.	Острый монобластный лейкоз.
Активность в отдельных бластных клетках, подавляется фторидом натрия.	Острый миелобластный лейкоз.
Активность в бластных клетках отсутствует или выявляется ее следовое количество	Острые лимфобластные лейкозы

Нафтилацетатэстераза-α кислая

Характеристика: фермент, участвующий в расщеплении глицериновых и других жирных кислот с короткой цепью.

Норма: содержится в Т-лимфоцитах крови в виде глыбок, а в лимфоцитах лимфоузлов – в виде мелкой зернистости; в В- и О-лимфоцитах крови – в виде мелкой зернистости.

Варианты патологии	Клиническое значение
Содержится в бластах при лейкозах или лимфосаркомах	Т-клеточный вариант опухоли

Пероксидаза

Характеристика: фермент, расщепляющий перекись водорода в клетке.

Норма: обнаруживается в клетках нейтрофильного ряда, начиная с промиелоцита; активность нарастает по мере созревания клеток, максимальная активность в эозинофилах и моноцитах, отсутствует в базофилах.

Варианты патологии	Клиническое значение
Активность пероксидазы обнаружена в незрелых бластных клетках	Острый миелобластный, монобластный, миеломонобластный лейкоз

Фосфатаза неспецифическая кислая

Характеристика: лизосомальный фермент, участвующий в процессах синтеза и дифференцировки клеток, фагоцитоза, пиноцитоза, лизиса.

Норма: обнаруживается в молодых дифференцирующихся клетках гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростка, моноцитах и макрофагах, Т-лимфоцитах и плазматических клетках. По мере созревания клеток активность в них уменьшается.

Варианты патологии	Клиническое значение
Обнаруживается в бластных клетках в виде гранул.	Острые лимфобластные лейкозы.
Обнаруживается в бластных клетках диффузно.	Острый миелобластный или монобластный лейкоз.
Обнаруживается диффузно в лейкоцитах	Волосатоклеточный лейкоз

Фосфатаза щелочная

Характеристика: фермент, катализирующий реакции отщепления и синтез фосфатов, связанных с обменом нуклеопротеидов, жиров, гликогена.

Норма: обнаруживается в метамиелоцитах, миелоцитах, палочко- и сегментоядерных нейтрофилах.

Варианты патологии	Клиническое значение
Активность повышена.	Бактериальная инфекция, стрессы.
Активность снижена	Хронический миелолейкоз

Хлорацетатэстераза

Характеристика: фермент, участвующий в расщеплении глицериновых и других жирных кислот с короткой цепью.

Норма: обнаруживается в гранулоцитарном ряду, начиная с миелобласта, активность возрастает по мере созревания клеток. Меньшая активность обнаруживается в моноцитах, эозинофилах, лимфоцитах.

Варианты патологии	Клиническое значение
Очень высокая активность в бластных клетках.	Острый промиелоцитарный лейкоз.
Высокая активность в бластных клетках.	Острый миелобластный лейкоз.
Обнаруживается в отдельных бластных клетках.	Острый миеломонобластный лейкоз.
Отсутствует в бластных клетках	Острые лимфобластные лейкозы

Таким образом, цитохимическое исследование клеток крови является значимым, а порой определяющим в дифференциальной диагностике лейкозов.

4. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА И ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ

Образец костного мозга для гистологического исследования забирают посредством трепанобиопсии подвздошных костей с помощью специального инструмента – трепана или одноразовой иглы костномозговой универсальной, позволяющих получить столбик кости. Гистологическое исследование костного мозга дает наиболее информативную картину костномозгового кроветворения.

Абсолютным показанием для трепанобиопсии является низкая клеточность пунктата костного мозга. При этом исключают аплазию, метаплазию и дисплазию кроветворения, а также подозрение на опухолевое поражение костного мозга с очаговой инфильтрацией опухолевыми клетками.

В гистологическом препарате костного мозга оценивают:

- 1) состояние четырех типов тканей: костной, соединительной, жировой (желтый костный мозг) и гемопоэтической, или кроветворной (красный костный мозг);
- 2) характер клеточного состава кроветворной ткани: полиморфный, мономорфный; наличие патологических клеток (лейкозные бласты, клетки Березовского–Штернберга, метастазы рака в костный мозг и др.);
- 3) особенности роста, распределения клеток костного мозга, включая признаки дисплазии кроветворения;
- 4) характер инфильтративного роста опухолевых клеток гемопоэтического происхождения (диффузная инфильтрация, нодулярная, очаговая, с образованием лимфоидных фолликулов);
- 5) морфологические признаки опухолевых клеток.

Ткань лимфатических узлов для гистологического исследования получают посредством эксцизионной биопсии лимфатического узла. Гистологическое исследование селезенки становится возможным после оперативного удаления данного органа.

При гистологическом исследовании биоптата лимфатического узла, селезенки оценивают:

- 1) степень сохранности морфологической структуры органа (или полное исчезновение);

2) характер инфильтративного роста опухолевых клеток гемопоэтического происхождения (диффузная инфильтрация, нодулярная, очаговая, с образованием лимфоидных фолликулов);

3) морфологические признаки опухолевых клеток.

Иммунологические методы

На сегодняшний день существуют три разновидности иммунологических методов исследования:

- радиоиммунологический анализ (РИА);
- иммуноферментный анализ (ИФА);
- метод иммунофенотипирования.

Радиоиммунологический анализ (РИА) (radioimmunoassay (RIA)), или изотопный иммунологический анализ, позволяет осуществлять количественное определение биологически активных веществ, меченных радионуклидом, в биологических жидкостях с последующей детекцией их специальным счетчиком – радиоспектрометром.

Иммуноферментный анализ (ИФА) (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) – лабораторный иммунологический метод качественного определения и количественного измерения антигенов и антител. В основе ИФА лежит принцип специфического взаимодействия между антигеном и соответствующим антителом. Выявление образовавшегося комплекса осуществляют с помощью конъюгата, который представляет собой антиантитело, соединённое с ферментной меткой. На заключительном этапе в присутствии перекиси водорода проходит ферментативная реакция (цветная реакция). Результат ее оценивается спектрофотометрически или визуально. Интенсивность окрашивания зависит от количества выявленных специфических антител.

ИФА используется в диагностике ВИЧ, вирусных гепатитов, цитомегаловирусной, герпетической, токсоплазменной и других инфекций.

ИФА может быть осуществлен на лунках тест-планшета вручную. Кроме того, в настоящее время широко распространены автоматические ИФА-анализаторы. Они позволяют определять не только маркеры различных инфекций, но и концентрации гормонов, в том числе эритропоэтина, и других метаболитов, участвующих в процессе кроветворения. В частности, это касается определения концентрации в сыворотке крови ферритина (белка, представляющего собой обратимую форму депонирования железа), витамина В₁₂, фолиевой кислоты.

Иммунофенотипирование – один из методов дифференциации клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлов и других органов и тканей. При помощи флюоресцентно меченных моноклональных антител или каких-либо других зондов на основе реакции «антиген-антитело» определяют тип и функциональное состояние клетки по наличию определенного набора клеточных маркеров – рецепторов, антигенов, кластеров дифференцировки (cluster of differentiation antigens, CD) на поверхности или внутри клетки. Флюоресцентную метку, проявляющую соответствующую реакцию «антиген-антитело», обнаруживают с помощью специальных приборов – проточного цитофлюориметра или люминесцентного микроскопа.

Разработана систематизированная номенклатура маркерных молекул, обозначаемых символом CD (Cluster Designation or Cluster of Differentiation). Она была предложена для практики в 1982 г. для идентификации и исследования поверхностных мембранных белков лейкоцитов, являющихся дифференцировочными антигенами или маркерами клеточной активации.

Метод иммунофенотипирования, или fluorescent antibody techniques, включает две технические разновидности исследований: проточную флюориметрию и иммуногистохимию. Методом проточной иммунофлюоресценции осуществляют иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови, ядросодержащих клеток костного мозга. Методом иммуногистохимии проводят типирование клеток в гистологических препаратах костного мозга, лимфатических узлов, биоптатов органов и тканей.

Иммунофенотипирование методом проточной цитофлюориметрии имеет ряд неоспоримых преимуществ благодаря большей точности, скорости, возможности одновременной регистрации нескольких антигенов на одной клетке. Показанием для иммунофенотипирования методом проточной цитофлюориметрии являются прежде всего лимфопролиферативные заболевания и острые лейкозы, сопровождающиеся поражением костного мозга с выходом опухолевых клеток в периферическую кровь, а также врожденные и приобретенные иммунодефициты.

Иммуногистохимия – метод, сочетающий иммуно- и морфологическую диагностику. Это существенно повышает диагностическую значимость данного вида исследования. В основе иммуногистохимии лежит визуализация и оценка с помощью микроскопа результатов реакции «антиген-антитело» на клетках в срезах биопсированной ткани. В качестве антигена выступают компоненты клеточных структур или межклеточного вещества ткани. Первоначальным способом выявления реакции «антиген-антитело» также была флюоресцирующая метка. Следующий шаг в разви-

тии иммуногистохимии был связан с разработкой антител, меченных флюорохромами, а ферментами. Для обнаружения места связывания меченных ферментом (пероксидаза или кислая фосфатаза) антител применяют субстрат, который под воздействием ферментных меток образует окрашенные продукты. Преимущество ферментных меток состоит в возможности получения длительно хранящихся гистологических препаратов, в которых результаты иммуногистохимической реакции могут быть оценены с учетом морфологической структуры ткани и отдельных клеток.

Принципиальным отличием иммуногистохимии от других методов иммунологической диагностики, использующих реакцию «антиген-антитело», является структурная специфичность исследования. В реакции оценивают не только наличие сигнала (есть окрашивание или нет) и его силу (интенсивность окрашивания), но и пространственное распределение сигнала в гистологическом препарате (окрашивание мембран клеток, цитоплазмы, ядра и других структурных элементов). Иммуногистохимические методы, кроме иммунофенотипирования опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, позволяют решать и другие задачи:

- уточнение гистогенеза опухолей;
- уточнение источника метастазирования;
- оценка функционального состояния клеток опухоли;
- определение показаний к иммунотерапии (использованию лекарственных препаратов с антительным механизмом действия);
- диагностика иммунокомплексных и аутоиммунных заболеваний (гломерулопатии, буллезные дерматозы, синдром Гудпасчера и др.);
- поиск инфекционных агентов (токсоплазма, микобактерии, хламидии, вирусы и др.).

Стандартная цитогенетика в метафазных пластинках

Данный метод исследования имеет наибольшее значение для диагностики опухолей кроветворной системы, в основе развития которых лежат генетические изменения в клетке-предшественнице – гемопоэтической стволовой клетке. Как правило, цитогенетические изменения представлены мутациями хромосом. В их число входят:

- транслокация – обмен участками негомологичных хромосом;
- инверсия – поворот отдельных участков хромосомы на 180°;
- инсерция – вставка в каком-либо участке хромосомы нуклеотидной последовательности;

- делеция – утрата концевой участка хромосомы (терминальная) и внутреннего участка хромосомы (интеркалярная);
- появление дополнительных хромосом и др.

Хромосомные мутации приводят к торможению дифференцировки, нарушению механизмов регуляции клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации.

Генетические перестройки обнаруживаются с помощью цитогенетического метода при микроскопическом исследовании метафазных пластинок.

Метафазная пластинка – особый способ выделения и локализации хромосом в процессе деления клеток, при котором хромосомы выстраиваются так, что их центромеры перпендикулярны плоскости плеча хромосомы. После дифференциальной окраски метафазных хромосом появляется уникальная для каждой пары хромосом поперечная исчерченность. Наиболее часто используемая методика дифференциальной окраски хромосом – G-дифференциальная окраска (G-bands, Giemsa bands) красителем Гимзы или Райта. Окрашенные хромосомы исследуют с помощью световой микроскопии. Дифференциальная окраска хромосом позволяет описать кариотип полностью, обнаружить диагностические, варианты и дополнительные перестройки хромосомного аппарата клетки.

Обычно кариотипируют 20-25 метафаз. Основным недостатком этого метода – отсутствие в некоторых случаях митозов или низкое качество метафазных пластинок.

На основании тщательного изучения величины, числа и последовательности G-полос, получаемых при дифференциальном окрашивании каждой из хромосом, была создана единая цитогенетическая классификация и номенклатура (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN), согласно которой описывают кариотип.

Короткое и длинное плечи хромосомы с учетом цитогенетической классификации и номенклатуры обозначают буквами p и q соответственно.

Транслокацию обозначают буквой t, после которой в первых скобках указывают номера аберрантных хромосом, а во вторых скобках – сегменты этих хромосом, участвующие в транслокации. Инверсию обозначают inv, инсерцию – ins, делецию – del. Нормальный кариотип мужчины при подсчете метафаз, указываемых в квадратных скобках, – 46XY[20], женщины – 46XX[20]. При описании патологического кариотипа указывают количество митозов с измененным и нормальным кариотипом, если таковые присутствуют. Например, кариотип 46XY,t(9;22)[19]/46XY[1] – кариотип мужчины с филадельфийской хромосомой (Ph-хромосома) в 19 из 20 под-

считанных метафаз, что в пересчете на 100 метафаз означает наличие 95 % опухолевых клеток.

Важность цитогенетической диагностики опухолей гемопоэтической ткани обусловлена специфическим и прогностическим характером ряда хромосомных аномалий. Специфический характер цитогенетических аномалий означает преимущественное или абсолютное сочетание аномалии с определенным иммунофенотипом опухолевых клеток. Например: $t(9;22)$ – абсолютный критерий хронического миелолейкоза, $t(15;17)$ – острого промиелоцитарного лейкоза. На сегодняшний день наиболее достоверное прогностическое значение в отношении курбельности (излечимости) острого лейкоза имеют именно цитогенетические аномалии, лежащие в основе острого лейкоза и относящиеся к аномалиям благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза.

Стандартная цитогенетика в метафазных пластинках также имеет большое диагностическое значение для оценки полного цитогенетического ответа (цитогенетической ремиссии) заболевания на лечение, свидетельствующего, в частности, для ХМЛ об объеме лейкемических клеток в организме в пределах 10^9 .

В последние годы было показано, что при некоторых лейкозах генетические изменения могут не сопровождаться видимыми количественными или качественными изменениями хромосом, т.е. носить эпигеномный или эпигенетический характер (не связаны непосредственно с повреждением структуры генов). Такие генетические изменения можно обнаружить только с помощью молекулярно-биологических методов.

Молекулярно-биологические методы исследования

Развитие и использование молекулярно-биологических методов исследования (МБИ) в практической гематологии явилось логичным итогом изучения патогенеза опухолей кроветворной ткани. Закономерным результатом хромосомной аномалии является образование онкогена, а следствием его деятельности – синтез онкопротеина, непосредственно реализующего механизм онкогенеза на уровне биохимических, а точнее, молекулярно-биологических процессов жизнедеятельности клетки.

Обнаружение онкогена, онкопротеина в популяции клеток костного мозга или периферической крови имеет важное диагностическое значение. Использование МБИ на этапе первичной диагностики опухолевого заболевания позволяет определять специфические мутации генов в случаях минимальных клинических проявлений посредством исследования перифе-

рической крови, не подвергая пациента пункции костного мозга. Прежде всего, это касается случаев диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний на ранних стадиях развития, манифестирующих нейтрофильным лейкоцитозом с небольшим левым сдвигом (появлением молодых форм нейтрофилов в периферической крови), тромбоцитозом. Отличием от реактивных изменений в этих случаях становится обнаружение онкогена *BRCABL1*, специфичного для хронического миелолейкоза Ph-позитивного, или онкогена *JAK-2*, специфичного для семейства Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий (первичного миелофиброза, истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии).

Быстрое получение результата МБИ по сравнению с цитогенетикой в метафазных пластинках крайне важно и при диагностике острых лейкозов, когда с позиции морфологических методов исследования диагноз сомнений не вызывает, но выявление специфической цитогенетической аномалии определяет характер химиотерапии. В частности, речь идет об остром промиелоцитарном лейкозе и онкогене *PMLRARA*, наличие которого служит основанием для использования лекарственного препарата трансретиноевой кислоты (весанойда), коренным образом меняющего прогноз заболевания.

Наибольшее значение МБИ в диагностике онкогематологических заболеваний связано с возможностью детекции таких количеств опухолевых клеток в организме, которые не могут быть выявлены ни морфологически, ни цитогенетическими методами, а именно – в диагностике минимальной остаточной болезни или молекулярного рецидива опухоли. МБИ – основа мониторинга пациентов после достижения гематологической, цитогенетической ремиссии заболевания.

В число методов МБИ на сегодняшний день входят:

- осблоттинг ДНК (гибридизация) – саузерн-блоттинг;
- FISH-гибридизация;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Первые две методики не получили широкого распространения в практике клинической гематологии.

FISH-гибридизация – флюоресценция в месте гибридизации хромосом. Метод позволяет идентифицировать с помощью флюоресцирующих молекул хромосомные аберрации в ядрах клеток, находящихся вне митотического цикла, т.е. в неделящихся клетках.

Данный метод является своего рода мостиком от цитогенетического исследования к молекулярно-биологическому. Идентификация (метка) определенного участка ДНК в геноме клетки осуществляется посредством

его гибридизации со специальной комплементарной, меченной флюоресцентным веществом, последовательностью ДНК, называемой зондом. Флюоресцентные зонды имеют различные цвета. Зондами желтого и синего цвета метят участки ДНК хромосом 9 и 21. Появление зеленого «сливочного» цвета свидетельствует о наличии онкогена *BCRABL1* (продукта слияния участков этих хромосом).

FISH-гибридизация может применяться для различных целей с использованием зондов трех типов:

- *локус-специфичные зонды*, связывающиеся с определенными участками хромосом, – используются для идентификации короткой последовательности выделенной ДНК, которая считается известным онкогеном;
- *альфойдные, или центромерные, зонды-повторы* представляют собой повторяющиеся последовательности центромерных областей хромосом – с их помощью каждая хромосома может быть окрашена в различный цвет, что позволяет быстро определить число хромосом и отклонения их от нормального числа;
- *зонды на всю хромосому* являются набором небольших зондов, комплементарных к отдельным участкам хромосомы, но в целом покрывающих всю ее длину – позволяют «раскрасить» всю хромосому и получить дифференциальный спектральный кариотип индивида. Данный тип анализа применяется для оценки хромосомных aberrаций, например транслокаций, когда кусочек одной хромосомы переносится на плечо другой.

FISH-гибридизацию применяют для изучения клеток периферической крови, костного мозга, биоптатов опухоли, плаценты, эмбриональных тканей, амниотической жидкости без предварительной их фиксации для выявления количественных и качественных хромосомных aberrаций. Меченные флюоресцентными метками специфические ДНК-зонды гибридизуются с хромосомной ДНК как на метафазных, так и в интерфазных препаратах. Одновременно можно использовать множественные зонды к разным локусам ДНК.

FISH-гибридизация является чувствительным методом для идентификации хромосомных aberrаций при количествах лейкозных клеток менее 10^9 , обеспечивая при этом быстрый анализ большого (>500) числа клеток. Метод обладает высокой точностью для идентификации неизвестных фрагментов хромосомной ДНК.

Полимеразная цепная реакция – это метод, который позволяет синтезировать определенные фрагменты ДНК из огромного количества геномной ДНК, содержащейся в клетке. В основе метода лежит репликация, или достраивание второй цепи ДНК.

Сначала в фазу «тепловой денатурации» при температуре 95 °С происходит разрушение связей между двумя цепочками ДНК. Далее к одноцепочечной ДНК прикрепляются так называемые праймеры – «затравка» для достраивания второй цепи (фаза «отжига»). Праймеры – это короткие одноцепочечные фрагменты ДНК, или олигонуклеотиды, которые по принципу комплементарности присоединяются к участкам, ограничивающим нужные для поиска районы ДНК. На следующем этапе начинает действовать фермент ДНК-полимераза, катализирующий достраивание второй цепи к участку ДНК между праймерами из дезоксинуклеотидтрифосфатов, находящихся в реакционной смеси (фаза «синтеза»).

Циклы из трех перечисленных фаз повторяются многократно – до 30 раз. Амплификатор при наличии соответствующих праймеров размножает (амплифицирует) строго определенный участок ДНК за 2-3 ч с получением ПЦР-продукта в количестве, которое можно выявить методом электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле.

Существуют разновидности метода ПЦР, такие как обратная транскриптазная реакция, гнездная ПЦР (nested PCR) и ПЦР в реальном времени (PCR-real time).

ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) позволяет количественно оценить число исходных копий ДНК в образце, что невозможно при проведении обычной ПЦР (качественно определяющей наличие искомого транскрипта).

При первичной диагностике с помощью метода ПЦР можно выявить последовательности ДНК, являющиеся специфическими генетическими аномалиями опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани. Более того, именно этот метод (особенно ПЦР-РВ) наиболее доступен для контроля за наличием и динамикой патологического клона во время лечения, что позволило обосновать понятие «минимальной остаточной болезни» (МОБ).

Наиболее информативной моделью для иллюстрации роли МБИ в контроле за объемом клона опухолевых клеток в организме является модель ХМЛ при лечении ингибитором тирозинкиназы 1-й генерации – иматинибом (гливеком). На момент установления диагноза при максимальном уровне лейкоэмических клеток 10^{12} уровень *BCR-ABL1* транскрипта, определяемого методом ПЦР-РВ, составляет 100%. Полный гематологический ответ (ПГО) – нормальный анализ крови, отсутствие сплено-, гепатомегалии – сопровождается 100-кратным уменьшением популяции лейкоэмических клеток до 10^{10} и уровня транскрипта *BCR-ABL1* до 1 %. Полный цитогенетический ответ (ПЦО) – 0 % Ph-позитивных клеток по данным стандартной цитогенетики или FISH-гибридизации – соответствует 1000-крат-

ному снижению объема опухолевых клеток (до 10^9) и уровня транскрипта *BCR-ABL1* до 0,1 %. Большой молекулярный ответ (БМО) характеризуется уровнем транскрипта ниже 0,1 до 0,01 %. Количество лейкемических клеток ниже 10^6 и уровень транскрипта ниже 0,001 % относятся к категории полного молекулярного ответа (ПМО).

Таким образом, гематологический, цитогенетический, большой молекулярный ответ дают основания считать терапию эффективной и выход больного в ремиссию.

5. БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ

АЗОТ МОЧЕВИНЫ (МОЧЕВИНА)

Мочевина (диамид угольной кислоты) – основной конечный продукт распада белка в организме (Камышников В. С., 2007). Молекулярная масса мочевины 60 дальтон, из них 28 приходится на долю атомов азота, входящих в состав молекулы мочевины. Существует прямая связь между концентрацией мочевины крови и потреблением белка. Незначительное изменение концентрации мочевины в крови (снижение или увеличение) может наблюдаться при потреблении пищи, содержащей слишком мало или много белка. Диета, бедная ионами хлора, нередко приводит к повышению мочевины (компенсаторно-приспособительная реакция, направленная на поддержание коллоидно-осмотического давления крови).

Увеличение содержания мочевины, сопровождающееся интоксикацией, называется уремией.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
3,57-7,14 ммоль/л 2,5-8,3 (В.С.К.)	Повышено	Инфекционно-воспалительные процессы, опухоли, голодание, потери жидкости (понос, рвота, полиурия), почечная недостаточность острого периода, хроническая почечная недостаточность, тканевой распад

АЗОТ ОСТАТОЧНЫЙ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
14,3-28,6 ммоль/л	Азотемия: Абсолютная	Почечная (ретенционная): нарушение выделительной способности почек: острые нефриты (нестойкий характер, как следствие анурии), хронические нефриты (стойкое повышение указывает на развитие почечной недостаточности), гипертония почечного генеза (при эссенциальной АГ – в норме).

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
	Относительная (дегидратационная)	Внепочечная (надпочечная, продукционная): усиленный распад белка (голодание), умеренное повышение при злокачественных новообразованиях (параллельно развитию кахексии), при этом соотношение азота мочевины к общему остаточному азоту снижается, крупозная пневмония (период лихорадки), острая дистрофия печени, сердечная недостаточность, прекоматозная стадия диабета, инфекционные заболевания, сопровождающиеся высокой температурой, снижение уровня хлоридов в крови (нефрит без отеков). Сгущение крови (при профузных поносах, усиленном потоотделении), отравление газами
	Снижено	Недостаточное питание, повышение уровня хлоридов крови

АМИНОТРАНСФЕРАЗЫ

Аминотрансферазы катализируют реакции переаминирования между amino- и α -кетокислотами, участвуя таким образом в синтезе и распаде собственных белков организма. В крови здоровых людей активность аминотрансфераз незначительна. Наиболее высокая активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) отмечена в печени, нервной ткани, скелетной мускулатуре, миокарде. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) также присутствует во многих органах. Наиболее высокая активность АЛТ определяется в печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах, миокарде, почках.

При патологических процессах, в которые вовлечены печень и поджелудочная железа, наблюдается повышение активности аминотрансфераз. Увеличение активности аминотрансфераз может встречаться у доноров, а также у здоровых людей при диете, богатой белком или сахарозой.

В связи с тем, что специфическая активность АЛТ в печени почти в 10 раз выше, чем в миокарде и скелетной мускулатуре, повышенная активность этого фермента в сыворотке рассматривается как индикатор поражения паренхимы печени. Измерение активности АСТ показано при мониторинге и дифференциальной диагностике заболеваний гепатобилиарной си-

стемы, инфаркте миокарда и повреждениях скелетной мускулатуры. Активность АСТ повышается также при туберкулезе легких, септицемии, герпетической инфекции, опухолях разной локализации, кетоацидозе, азотемии.

Снижение активности АСТ может встречаться при малярии и беременности.

Причины повышения активности аминотрансфераз плазмы:

Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:

- физиологическое (у новорожденных);
- другие болезни печени (кроме указанных ниже);
- панкреатит;
- гемолиз;
- прием алкоголя, салицилатов, стероидов, оральных контрацептивов, ингибиторов МАО, опиатов, сульфаниламидов, барбитуратов, препаратов меди и железа, антибиотиков, пиридоксина и других лекарственных препаратов;
- герпетические гепатиты.

Превышение верхнего предела нормы в 5-10 раз:

- инфаркт миокарда;
- травма или хирургическое вмешательство;
- заболевания скелетных мышц;
- холестаз;
- хронический гепатит.

Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:

- острый гепатит и некроз печени;
- тяжелый синдром сдавления;
- тяжелая гипоксия тканей.

АЛТ повышается при заболеваниях печени, холестазах, циррозе печени, осложненном инфаркте миокарда, но в меньшей степени изменяется при других патологических состояниях.

Референсные значения

	АЛТ	АСТ
Мужчины	< 45 ЕД/л	< 35 ЕД/л
Женщины	< 34 ЕД/л	< 31 ЕД/л

АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА (АЛТ)

Возраст	Пол	ЕД/л	мккат/л*
Новорожденные – 12 мес.	муж.	13-45	0,22-0,77
	жен.	13-45	0,22-0,77
12 мес. – 60 лет	муж.	10-40	0,17-0,68
	жен.	7-35	0,12-0,60
60-90 лет	муж.	13-40	0,22-0,68
	жен.	10-28	0,17-0,48
> 90 лет	муж.	6-38	0,10-0,65
	жен.	5-24	0,09-0,41

* Коэффициент пересчета: ЕД/л $\times$ 0,017 = мккат/л.

Норма: 30-42 нмоль/мл, 2-25 МЕ, 0,1-0,68 мкмоль/мл (по Рейтману и Френкелю).

Повышение уровня: прием лекарств (тетрациклины, парацетамол, преднизолон, эстрогены и прогестины), холестаз, цирроз печени, рак и метастазы в печень, алкогольный и вирусный гепатиты, инфаркт миокарда, миокардит, мышечная дистрофия, инфекционный мононуклеоз.

АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА (аспарагиновая трансамилаза, АСТ)

Возраст	Пол	ЕД/л	мккат/л*
Новорожденные	муж., жен.	25-75	0,43-1,28
Дети	муж., жен.	15-60	0,26-1,02
Взрослые (до 60 лет)	муж., жен.	8-20	0,14-0,34
> 60 лет	муж.	11-26	0,19-0,44
	жен.	10-20	0,17-0,34

* Коэффициент пересчета: ЕД/л $\times$ 0,017 = мккат/л.

Норма: 30-42 нмоль/мл, 2-25 МЕ, 0,1-0,68 мкмоль/мл.

Повышение уровня: миокардит, гепатиты, холестаз, метастазы в печень, цирроз печени, диабетический кетоацидоз, псориаз, избыток сахарозы в диете, прием эритромицина, ПАСК, анаболических стероидов, изониазида, салицилатов, фенотиазиновых производных, гентамицина, линкомицина.

Уменьшение активности АСТ и АЛТ:

- снижение содержания в организме пиридоксина (витамин В6);
- проведение повторных процедур гемодиализа;
- почечная недостаточность;
- беременность.

Коэффициент АСТ/АЛТ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1,33	Повышено	Гибель миоцитов (инфаркт миокарда, краш-синдром, травмы)
	Снижено	Заболевание печени (гепатит)

АЛЬДОЛАЗА

Фермент альдолаза играет важную роль в энергетическом обмене организма, участвуя в расщеплении фруктозодифосфата на две фосфотриозы. Основное содержание находится в скелетной мускулатуре, сердечной мышце и печени.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0,5-3,1 ЕД/л	Повышение активности	Выраженное: острый гепатит (в 2-20 раз), глубокие дистрофические процессы в мышцах (<i>мышечная дистрофия, дерматомиозит, миозиты</i>), опухоли, миелолейкоз, инфаркт миокарда, гепатиты, травмы мышц. Умеренно выраженное: острый панкреатит, гемолитическая анемия, острая пневмония, экзема, нейродермит, ревмокардит

АМИЛАЗА АЛЬФА

Альфа-амилаза – фермент, гидролизующий внутренние α -1-4-гликозидные связи крахмала, гликогена и других углеводов. В организме человека основными источниками α -амилазы являются слюнные и поджелудочная железы. Соответственно, выделяют две основные изоформы фер-

мента: С-амилаза (слюнная) и П-амилаза (панкреатическая). П-тип амилазы образуется только в поджелудочной железе, С-тип амилазы синтезируется в различных органах и тканях. Высокая активность С-амилазы определяется в ткани фаллопиевых труб, содержимом кисты яичников, женском молоке.

Клиническое значение определения активности фермента связано в первую очередь с дифференциальной диагностикой «острого живота». Активность амилазы в плазме обычно возрастает при остром панкреатите через 3-12 часов после болевого приступа, достигает максимума через 20-30 часов и возвращается к норме в течение 4 дней при благоприятном исходе. Через 6-10 часов после повышения активности в крови возрастает активность амилазы в моче и возвращается к норме чаще всего через три дня после подъема. Превышение верхнего предела нормы активности фермента в крови более чем в 10 раз редко встречается при других патологиях и поэтому служит диагностическим критерием острого панкреатита. При этом активность фермента не отражает степень поражения поджелудочной железы.

Менее выраженное увеличение общей активности α -амилазы неспецифично для панкреатита и может сопровождать другие патологии. Повышение активности α -амилазы происходит при кишечной непроходимости, аппендиците, паротите, заболеваниях желчных путей, внематочной беременности, почечной недостаточности, вирусном гепатите, СПИДе.

Значительное увеличение активности амилазы наблюдается после процедуры эндоскопической панкреатохолангиографии. Внеабдоминальные причины редко вызывают повышение активности α -амилазы в плазме более чем в 5 раз.

Примером высокой активности α -амилазы в плазме, обусловленной уменьшением ее элиминации, является макроамилаземия. При этом состоянии фермент связывается с иммуноглобулинами крови, и образуется макромолекулярный комплекс. Такой комплекс не фильтруется в мочу, что ведет к увеличению активности α -амилазы в сыворотке крови. Это явление не имеет клинических последствий, но может стать причиной ложного предположения о заболевании поджелудочной железы.

Снижение активности α -амилазы наблюдается при выраженном кистозном фиброзе, тяжелых заболеваниях печени (гепатиты, циррозы, злокачественные опухоли, интоксикация), после панкреатэктомии, при обширных ожогах кожи, сахарном диабете, гипотиреозе, кахексии, дистрофиях.

Причины повышения активности α -амилазы плазмы:

Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:

- поражения слюнных желез;
- хроническая почечная недостаточность;
- макроамилаземия;
- введение морфина (спазм сфинктера Одди);
- травмы верхнего отдела брюшной полости.

Превышение верхнего предела нормы в 5-10 раз:

- прободная дуоденальная язва;
- непроходимость кишечника;
- другие состояния «острого живота»;
- острая почечная недостаточность с олигурией;
- диабетический кетоацидоз.

Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:

- острый панкреатит.

Референсные значения: 70-300 ЕД/л, 64 U/l при 37 °С.

АММИАК

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0,044-0,141 ммоль/л	Повышение уровня	Печеночная недостаточность – цирроз печени, тяжелый гепатит

АНТИНУКЛЕАРНЫЙ ФАКТОР

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствует	Низкие титры. Средние и высокие	Вариант нормы, различные инфекционно-воспалительные заболевания. Системные заболевания соединительной ткани, гранулематоз Вегенера

АНТИСТРЕПТОЛИЗИН О

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
До 250 ЕД	Повышение уровня	Стрептококковая инфекция, скарлатина, ревматизм, острый гломерулонефрит, стрептококковая ангина

СТРЕПТАТЕСТ

Новый стандартный тест диагностики β -гемолитического стрептококка группы А:

- возможность назначения этиотропной терапии на «первом визите»;
- быстрота и точность диагностики;
- не требует специальных условий для использования;
- простота использования;
- экономическая доступность – 20 одноразовых тестов.

БЕЛОК ОБЩИЙ

Общий белок сыворотки представляет собой сумму всех циркулирующих белков и является основной составной частью крови. Определение общего белка используется в диагностике и лечении различных заболеваний, включая заболевания печени, почек, костного мозга, а также нарушений метаболизма и питания.

Физиологическая гипопроотеинемия может наблюдаться у детей раннего возраста, у женщин во время беременности (особенно в третьем триместре), при лактации, при длительном постельном режиме.

Ложно-повышенный уровень общего белка может наблюдаться при длительном наложении жгута на вены предплечья. Изменение горизонтального положения тела на вертикальное может повысить концентрацию белка в течение 30 минут приблизительно на 10%; активная физическая работа – до 10 %.

Повышение уровня общего белка в сыворотке (плазме) (гиперпротеинемия):

- дегидратация (диарея у детей, холера, рвота при кишечной непроходимости, обширные ожоги) – относительная гиперпротеинемия;
- острые и хронические инфекционные заболевания;
- аутоиммунная патология (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ревматизм и т.д.);
- онкологические заболевания с гиперпродукцией патологических белков – парапротеинемия (миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема);
- гипериммуноглобулинемия, моно- и поликлональные гаммапатии.

Понижение уровня общего белка в сыворотке (плазме) (гипопротеинемия):

- недостаточное поступление белка в организм с пищей (голодание, панкреатиты, энтероколиты, опухоли, последствия оперативных вмешательств);
- синдром мальабсорбции;
- заболевания печени;
- повышенные потери белка организмом (острые и хронические кровотечения, нефротический синдром, гломерулонефрит, обширные ожоги);
- усиленный катаболизм белка (продолжительные гипертермии, травмы, тиреотоксикоз, термические ожоги и ожоговая болезнь, длительные физические нагрузки, онкологические заболевания);
- перераспределение белка: выход белка из сосудистого русла и образование экссудатов и трансудатов;
- гипергидратация, массивные переливания кровезаменителей;
- агаммаглобулинемия.

Референсные значения

Возраст		г/100 мл	г/л*
Кровь из пуповины		4,8-8,0	48-80
Недоношенные		3,6-6,0	36-60
Новорожденные		4,6-7,0	46-70
1 нед.		4,4-7,6	44-76
7 мес. – 1 год		5,1-7,3	51-73
1-2 года		5,6-7,5	56-75
> 3 лет		6,0-8,0	60-80
Взрослые	Амбулаторно	6,4-8,3	64-83
	Лежачие	6,0-7,8	60-78
	> 60 лет	Меньше на 0,2	Меньше на 0,2

* Коэффициент пересчета: г/100 мл × 10 = г/л.

Гиперпротеинемия:

Относительная – сгущение крови (профузные поносы, рвота, усиленное потоотделение, холера, несахарный диабет, ожоги, непроходимость кишечника).

Абсолютная – умеренная: хронический полиартрит, хронические воспалительные заболевания.

Стойкая (более 120 г/л): миеломная болезнь, макроглобулинемия Вельденстрема.

Гипопротеинемия:

Относительная – увеличение объема крови (нагрузка водой).

Абсолютная – недостаточное поступление белка (недоедание, голодание, опухоли, сужение пищевода, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, «голодные» отеки при уровне белка менее 50 г/л), понижение процессов биосинтеза белка (хронические гепатиты, циррозы печени, длительные гнойные процессы, злокачественные новообразования, тяжелые тиреотоксикозы), потеря белка организмом (острые и хронические кровотечения, кровоизлияния, отеки, выпоты, экссудаты в серозные полости, заболевания почек, ожоги), диффектопротеинемия – нарушение синтеза белка (анальбуминемия, отсутствие или недостаточное содержание церулоплазмينا в крови при болезни Вильсона).

АЛЬБУМИН

Альбумин – белок, который представлен в плазме в наибольшем количестве, составляет около 40-65 % от общего количества плазменных белков. Синтезируется в печени из аминокислот. Основными биологическими функциями альбумина являются поддержание онкотического давления плазмы, транспорт молекул и резерв аминокислот. Сывороточный альбумин человека на 75-80 % определяет онкотическое давление плазмы крови.

В процессе голодания в первую очередь расходуется альбумин плазмы, что приводит к редкому снижению коллоидно-осмотического давления и формированию «голодных» отеков. Альбумин связывает и транспортирует билирубин, различные гормоны, жирные кислоты, ионы кальция, хлора, лекарственные вещества. Гиперальбуминемия встречается редко, вызывает сильное обезвоживание организма и выраженный венозный застой.

Гипоальбуминемия может быть обусловлена нарушением синтеза альбумина или поступления аминокислот, увеличением катаболизма или перераспределением альбумина, например, при асците.

Определение содержания альбумина важно при интерпретации содержания кальция и магния в плазме крови. Так как эти ионы связаны с альбумином, снижение концентрации альбумина снижает и уровень этих ионов.

Повышение содержания альбумина в сыворотке крови:

- обезвоживание, гемоконцентрация.

Понижение содержания альбумина в сыворотке крови (гипоальбуминемия):

- снижение синтеза альбумина в печени – хронические заболевания печени (гепатиты, цирроз, атрофия, карцинома);
- недостаточное поступление с пищей – голодание, кахексия, низко-белковая или несбалансированная по аминокислотному составу диета;
- синдром мальабсорбции (гастроэнтеропатии) и патология ЖКТ;
- увеличение потери белков – хроническая почечная патология (нефротический синдром, диабетическая нефропатия), термические ожоги, травмы тканей;
- после кровотечений и введения кровезаменителей;
- образование экссудатов и транссудатов;
- повышенный катаболизм – лихорадочные состояния, сепсис, инфекционные заболевания, тиреотоксикоз, злокачественные новообразования, ревматические заболевания;
- гипергидратация (увеличение объема циркулирующей крови);
- генетический дефект – анальбуминемия;
- застойная сердечная недостаточность;
- прием лекарственных препаратов, таких как эстрогены, оральные контрацептивы, амиодарон, стероидные гормоны (в высоких дозах).

Референсные значения

Возраст	г/100 мл	г/л*
0-4 дня	2,8-4,4	28-44
4 дня – 14 лет	3,8-5,4	38-54
14-18 лет	3,2-4,5	32-45
18-60 лет	3,4-4,8	34-48
60-90 лет	3,2-4,6	32-46
> 90 лет	2,9-4,5	29-45

* Коэффициент пересчета: $\text{г/100 мл} \times 10 = \text{г/л}$.

ГЛОБУЛИНЫ КРОВИ

Норма: 40-60 % (около 4 г/л).

Повышено: инфекционно-воспалительные заболевания, парапротеинемические гемобластозы.

Снижено: иммунодефицитные состояния.

Глобулины α_1

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1-8 %	Повышено	Инфекционно-воспалительные заболевания

Глобулины α_2

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1-8 %	Повышено	Инфекционно-воспалительные процессы, нефротический синдром, парапротеинемические гемобластозы, системные васкулиты

Глобулины β

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
10-12 %	Более нормы	Гиперлипопротеинемия

Глобулины γ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
15-20 %	Снижено	Иммунодефицитные состояния (болезнь Брутона), системная красная волчанка
	Повышено	Инфекционно-воспалительные заболевания, системные васкулиты, парапротеинемические гемобластозы
	М-градиент	Моноклональные гаммапатии при парапротеинемических гемобластозах

Клинико-диагностическое значение белковых фракций

В норме альбумино-глобулиновое соотношение (А/Г коэффициент) составляет 1,2-2.

Величина этого показателя значительно снижается при хронических диффузных поражениях печени (хроническом гепатите и циррозе), а также при инфекционных заболеваниях, воспалениях, лихорадке, пневмонии, плевритах, туберкулезе, эндокардите, злокачественных процессах, плазмозитозе, амилоидозе.

В диагностике заболеваний гораздо большее значение имеет комплексная оценка изменений всех выявленных на хроматографической бумаге фракций белков. В связи с этим выделяют следующие **типы электрофореграмм**:

- *острого воспалительного процесса* – характеризуется выраженным уменьшением содержания альбуминов и возрастанием фракций α_1 - и α_2 -глобулинов; в более поздние стадии обычно отмечается увеличение уровня γ -глобулинов. Этот тип электрофореграмм характерен для начальных стадий пневмоний, острых полиартритов, экссудативного туберкулеза легких, острых инфекционных заболеваний, сепсиса, обширного свежего инфаркта миокарда;

- *подострого, хронического воспаления* – отличается умеренным уменьшением фракции альбуминов и выраженным увеличением α_2 - и γ -глобулинов. Этот тип электрофореграмм характерен для поздней стадии пневмоний, хронического туберкулеза легких, хронического эндокардита, холецистита, цистита и пиелита, нефротического симптомокомплекса. При этом типе отмечается значительное уменьшение содержания альбуминов, повышение α_2 - и β -глобулинов при умеренном снижении уровня γ -глобулинов. Этот тип электрофореграмм характерен для генуинного или липоидного нефроза, амилоидного нефроза, нефритов, нефросклероза, токсикозов беременности, терминальных стадий туберкулеза легких, кахексий и ряда других заболеваний – злокачественных новообразований. Характеризуется резким снижением содержания альбуминов при значительном увеличении всех глобулиновых фракций. Наиболее высокого подъема достигает возрастание β -глобулинов. Этот тип фореграмм обнаруживается при метастатических новообразованиях с различной локализацией первичной опухоли;

- *γ -глобулиновых плазмочитов* – отличается значительным уменьшением содержания альбуминов, α_2 - и β -глобулинов при увеличении γ -глобулинов. Этот тип электрофореграмм характерен для γ -плазмочитов, макроглобулинемии и некоторых ретикулезоз;

- *β_1 -глобулиновых плазмочитов* – является характерным уменьшением альбуминов и большинства глобулиновых фракций. Только фракция β_1 -глобулинов претерпевает резкое избирательное увеличение. Данный тип

электрофореграмм присущ β_1 -плазмоцитам, β_1 -плазмноклеточной лейкемии и макроглобулинемии Вальденштрема;

– *гепатитов* – им свойственно умеренное уменьшение содержания альбуминов, увеличение уровня γ -глобулинов, а также некоторое увеличение β -глобулинов. Этот тип электрофореграмм характерен для гепатитов, последствий токсического повреждения печени, гемолитических процессов, некоторых форм полиартритов и дерматозов, некоторых лейкемий и злокачественных новообразований кроветворного и лимфатического аппарата;

– *цирроза печени* – характеризуется значительным снижением содержания альбуминов при сильном увеличении γ -глобулиновой фракции, основание которой (на денситаграмме) расширяется. Этот тип электрофореграмм выявляется при циррозах печени, тяжелых формах индуративного туберкулеза легких, *sepsis lenta*, некоторых формах хронического полиартрита и коллагенозов;

– *механических желтух* – отмечается уменьшение уровня альбуминов и умеренное увеличение содержания α_2 -, β - и γ -глобулинов. Последний тип электрофореграмм характерен для обтурационной желтухи, а также для желтух, вызванных развитием рака желчевыводящих путей и головки поджелудочной железы, что приводит к механическому препятствию оттока желчи.

БИЛИРУБИН ОБЩИЙ

Билирубин образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени в результате катаболизма геминовой части гемоглобина и других гемсодержащих белков. Билирубин плохо растворим в воде, попадая в кровь, связывается с альбумином и транспортируется в печень. Эта фракция называется свободным, или неконъюгированным билирубином. Он липофилен и потому легко растворяется в липидах мембран, проникая в мембраны митохондрий, нарушая метаболические процессы в клетках, высокотоксичен.

В печени билирубин конъюгирует с глюкуроновой кислотой, в результате образуется растворимый в воде менее токсичный билирубин, который активно против градиента концентрации экскретируется в желчные протоки. Конъюгированный билирубин вступает в прямую реакцию с диазореактивом в наиболее распространенном методе определения билирубина, поэтому называется «прямым» билирубином.

Для определения неконъюгированного билирубина используют дополнительные реактивы, способствующие его растворению, поэтому

фракцию неконъюгированного билирубина называют «непрямым» билирубином. Ряд заболеваний оказывает влияние на образование, метаболизм и экскрецию билирубина.

При повышении концентрации билирубина в сыворотке (гипербилирубинемии) свыше 27-34 мкмоль/л появляется желтуха. Физиологическая желтуха встречается в первую неделю жизни новорожденных. Она обусловлена повышенным разрушением эритроцитов и несовершенством конъюгирующей системы печени новорожденных.

Гипербилирубинемия может быть результатом повышенной продукции билирубина вследствие повышенного гемолиза эритроцитов (гемолитические желтухи), пониженной способности к метаболизму и транспорту против градиента в желчь билирубина гепатоцитами (паренхиматозные желтухи), а также следствием механических затруднений желчевыделения (обтурационные – застойные, механические, холестатические желтухи).

Считается, что гипербилирубинемия имеет печеночное происхождение, если более 80 % общего билирубина составляет прямой билирубин. Гемолитической называют гипербилирубинемия, если более 80 % общего билирубина представляет непрямой билирубин.

К хроническим врожденным гипербилирубинемиям относятся повышения содержания неконъюгированного (непрямого) билирубина при синдроме Криглера-Найяра и синдроме Жильбера, а также повышение конъюгированного (прямого) билирубина при синдроме Дубина-Джонсона и синдроме Ротора.

Дифференциальная диагностика между хроническими врожденными гипербилирубинемиями и приобретенными типами гипербилирубинемий осуществляется при помощи измерения фракций билирубина и определения активности печеночных ферментов.

Повышение содержания билирубина в сыворотке крови:

Гипербилирубинемии гемолитические:

- гемолитические анемии острые и хронические;
- В₁₂-дефицитная анемия;
- талассемия;
- обширные гематомы.

Гипербилирубинемии печеночные:

- острые и хронические диффузные заболевания печени, первичный и метастатический рак печени;
- вторичные дистрофические поражения печени при различных заболеваниях внутренних органов и правожелудочковой сердечной недостаточности;

- холестатический гепатит;
- первичный билиарный цирроз печени;
- токсическое повреждение печени: четыреххлористым водородом, хлороформом, трихлорэтиленом, фторотаном, алкоголем, мухомором (альфа-аманитин);
- лекарственные отравления: парацетамолом, изониазидом, рифампицином, хлорпромазином.

Гипербилирубинемии внепеченочные холестатические:

- внепеченочная обтурация желчных протоков;
- желчнокаменная болезнь;
- новообразования поджелудочной железы;
- гельминтозы.

Врожденные гипербилирубинемии:

- синдром Жильбера (идиопатическая неконъюгированная гипербилирубинемия);
- синдром Дубина-Джонсона – нарушение транспортировки билирубина из гепатоцитов в желчь;
- синдром Криглера-Найяра, тип 1 и тип 2 (конъюгированная гипербилирубинемия);
- синдром Ротора (конъюгированная гипербилирубинемия).

Референсные значения

Возраст	мг/100 мл		мкмоль/л*	
	недоношен.	доношен.	недоношен.	доношен.
Кровь из пуповины	< 2,0	< 2,0	< 34	< 34
0-1 день	< 8,0	1,4-8,7	< 137	24-149
1-2 дня	< 12,0	3,4-11,5	< 205	58-197
3-5 дней	< 16,0	1,5-12,0	< 274	26-205
5 дней – 60 лет	0,3-1,2		5-12	
60-90 лет	0,2-1,1		3-19	
> 90 лет	0,2-0,9		3-15	

* Коэффициент пересчета: мг/100 мл × 17,1 = мкмоль/л.

Показатели нормы общего билирубина крови – 3,4-20 мкмоль/л, непрямого (свободного) – 1,7-17,10 мкмоль/л, прямого (конъюгированного) – 0,86-5,30.

У новорожденного сразу после рождения – 22 мкмоль/л, через 48 часов – 90, на 3-и сутки – 100, 4-е сутки – 120, 5-е сутки – 135, 6-е сутки – 130, 7-е сутки – 120, 8-е сутки – 90 мкмоль/л, у недоношенных он может достигать 232 мкмоль/л. Важно своевременно диагностировать гемолитическую болезнь новорожденного, когда происходит быстрое нарастание непрямого и общего билирубина (более 5-7 мкмоль/л/ч). Это требует связи с лечащим врачом для решения вопроса о заменном переливании крови.

ГЛЮКОЗА КРОВИ

Значения глюкозы в крови в течение дня непостоянны, зависят от мышечной активности, интервалов между приемами пищи и гормональной регуляции. При ряде патологических состояний нарушается регуляция уровня глюкозы в крови, что приводит к гипо- или гипергликемии. Для усвоения глюкозы клетками необходимо нормальное содержание инсулина – гормона поджелудочной железы. При его недостатке (сахарный диабет) глюкоза не может пройти в клетки, ее уровень в крови повышен, а клетки голодают.

Измерение содержания глюкозы в крови является основным лабораторным тестом в диагностике, мониторинге лечения сахарного диабета, используется для диагностики других нарушений углеводного обмена.

Повышение уровня глюкозы в сыворотке крови (гипергликемия):

- сахарный диабет у взрослых и детей;
- физическая или эмоциональная нагрузка (стресс, курение, выброс адреналина при инъекции);
- эндокринная патология (феохромоцитома, тиреотоксикоз, акромегалия, гигантизм, синдром Кушинга, соматостатинома);
- заболевания поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, панкреатит при эпидемическом паротите, муковисцидозе, гемохроматозе, опухоли поджелудочной железы);
- хронические заболевания печени и почек;
- кровоизлияние в мозг, инфаркт миокарда;
- наличие антител к инсулиновым рецепторам;
- прием тиазидов, кофеина, эстрогенов, глюкокортикоидов.

Понижение уровня глюкозы в сыворотке крови (гипогликемия):

- заболевания поджелудочной железы (гиперплазия, аденома или карцинома бета-клеток островков Лангерганса – инсулинома, недостаточность альфа-клеток островков – дефицит глюкагона);

- эндокринная патология (болезнь Аддисона, адреногенитальный синдром, гипопитуитаризм, гипотиреоз);
- в детском возрасте (у недоношенных, детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, кетотическая гипогликемия);
- передозировка гипогликемических препаратов и инсулина;
- тяжелые болезни печени (цирроз, гепатит, карцинома, гемохроматоз);
- злокачественные непанкреатические опухоли (рак надпочечника, рак желудка, фибросаркома);
- ферментопатии (гликогенозы – болезнь Гирке, галактоземия, нарушенная толерантность к фруктозе);
- функциональные нарушения – реактивная гипогликемия (гастроэнтеростома, постгастроэктомия, вегетативные расстройства, нарушение перистальтики ЖКТ);
- нарушения питания (длительное голодание, синдром мальабсорбции);
- отравления мышьяком, хлороформом, салицилатами, антигистаминными препаратами, алкогольная интоксикация;
- интенсивная физическая нагрузка, лихорадочные состояния;
- прием анаболических стероидов, пропранолола, амфетамина.

Референсные значения сахара крови

	Сыворотка	Гемолизат	Моча
Взрослые	3,5-5,9 ммоль/л	3,3-5,5 ммоль/л	0,1-0,8 ммоль/л
Дети	3,3-5,6 ммоль/л		

Для диагностики диабета общеприняты следующие пограничные значения:

- 1) при случайном исследовании (то есть независимого от времени предыдущего приема пищи) глюкоза плазмы > 11,1 ммоль/л;
- 2) глюкоза плазмы натощак > 7,0 ммоль/л;
- 3) уровень глюкозы в плазме через 2 часа после приема глюкозы при проведении теста толерантности к глюкозе > 11,1 ммоль/л.

Проба с сахарной нагрузкой (однократная)

Утром натощак у больного берут кровь из пальца для определения содержания сахара. Затем ему дают выпить заранее приготовленный раствор 100 или 50 г глюкозы (обычно ограничиваются 50 г) в 200 мл теплой кипяченой воды или жидкого чая (исходя из расчета 1 г глюкозы на 1 кг

веса тела). Глюкоза может быть заменена сахаром. В этом случае расчет строят из соотношения: 3 или 1,5 г сахара на 1 кг веса.

Время, в течение которого обследуемый больной пьет раствор, не должно превышать 5 минут, затем через 0,5 часа (иногда через 15 минут) у него берут из пальца кровь для определения сахара. Эту процедуру повторяют через полчаса, затем через 1 час и еще через 1 час после взятия крови.

Длительность проведения пробы – в течение 3 часов после приема сахара в том случае, если больному было дано 100 г глюкозы, и в течение 2,5 часов, если было дано 50 г.

У детей сахарную нагрузку проводят так же, как и у взрослых, изменяя лишь дозы вводимой глюкозы. Так, детям в возрасте от 1,5 до 3 лет следует давать глюкозу исходя из соотношения 2 г/кг; от 3 до 12 лет – 1,75 г/кг; после 12 лет – 1,25 г/кг. Детям достаточно давать 25 г глюкозы.

На основании полученных данных строят кривую, откладывая на вертикальной оси концентрацию сахара в мг %, а на горизонтальной время, в минутах или часах.

Гликемические кривые у детей имеют тот же характер, что и у взрослых, с тем лишь отличием, что повышение концентрации сахара в крови у детей достигает меньших величин.

Анализ гликемических кривых. У здорового человека уже через 15 минут после приема глюкозы наблюдается увеличение концентрации сахара в крови, которое достигает максимума к первому часу (между 30-й и 60-й минутами). После этого начинается снижение содержания сахара, которое ко второму часу наблюдения (120 минут) может у здорового человека снизиться до исходной цифры, т.е. до уровня глюкозы, отмечавшегося натощак, или не достичь его, оставаясь повышенным, или же упасть ниже исходной цифры. К 3 часам наблюдения при всех трех описанных вариантах уровень сахара в крови достигает исходной цифры.

Исследование глюкозы в моче. Мочу собирают в течение 24 часов, измеряют диурез, используют на анализ 20 мл из общего количества.

Показатели нормы содержания глюкозы в моче – менее 150 мг/л, менее 0,1-0,20 г/л.

Увеличение выведения глюкозы с мочой отмечается при:

- сахарном диабете;
- почечном диабете;
- токсическом повреждении почек;
- глюкозурии беременных.

ГЛИКОЛИЗИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН (HbA_{1c})

Гликолизированный гемоглобин – гемоглобин, образующийся после выхода из мест биосинтеза вследствие «нагрузки» обычного гемоглобина глюкозой при циркуляции крови в тканях, сосудах. Эта гликолизированная форма присутствующего в эритроцитах гемоглобина. Глюкоза вступает во взаимодействие с белками, в том числе с гемоглобином, с образованием шиффовых оснований. Степень гликозидации гемоглобина отражает средний уровень глюкозы в период 4-6 недель до взятия крови на анализ, т.е. измерение гликолизированного Hb позволяет ретроспективно оценить выраженность гипергликемии при сахарном диабете.

Оценка результатов:

Ниже 6 % – отсутствие существенных нарушений углеводного обмена.

6-8 % – хорошая регуляция углеводного обмена.

8-9 % – удовлетворительная регуляция углеводного обмена.

9-12 % – плохая регуляция углеводного обмена.

Свыше 12 % – очень плохая регуляция углеводного обмена.

Контроль компенсации СД проводится по HbA_{1c}:

5,5-8 % – хорошо компенсированный СД (Камышников В. С.).

8-10 % – достаточно хорошо компенсированный СД.

10-12 % – частично компенсированный СД.

Более 12 % – некомпенсированный СД.

Снижение HbA_{1c} выявляется при:

- активном синтезе гемоглобина;
- регенерации эритропоэза при кровопотере;
- гемолизе.

ЖЕЛЕЗО СЫВОРОТКИ

Железо (ЛЖСС, ОЖСС) принимает участие в различных жизненно важных процессах в организме, от клеточных окислительных механизмов до транспорта и поставки кислорода клеткам. Железо входит в состав переносящих кислород хромопротеинов, таких как миоглобин и гемоглобин, а также различных ферментов. Остальное железо в организме входит в состав флавопротеинов, комплексов железо – ферритин и железо – трансферрин. Железо является частью гема и окислительно-восстановительных ферментов митохондрий, входит в состав порфириновых соединений.

Определяемая концентрация железа в сыворотке – это преимущественно Fe (III), связанное с трансферрином сыворотки, за исключением железа, входящего в состав гемоглобина. Всасывание железа регулируется клетками кишечника: оно возрастает при дефиците железа и неэффективном эритропоэзе и блокируется при избытке железа в организме.

Транспорт железа от кишечной стенки до предшественников эритроцитов и клеток-депо (макрофагов) осуществляется плазменным белком – трансферрином.

В организме железо не встречается в виде свободных катионов, только в связи с белками. Концентрация железа в сыворотке зависит от резорбции в желудочно-кишечном тракте, накоплений в кишечнике, селезенке и костном мозге, от синтеза и распада гемоглобина и его потери организмом. Уровень железа в сыворотке изменяется в течение суток (наиболее высок утром), зависит от пола и возраста. У новорожденных в течение нескольких часов после родов отмечается падение уровня железа.

Средние показатели железа у женщин ниже, чем у мужчин, но и у тех и у других с возрастом показатель железа падает. Концентрация железа у женщин также связана с менструальным циклом (максимальное содержание – в лютеиновую фазу, самое низкое – после менструации). Недостаток сна и стрессы, выраженная физическая нагрузка также вызывают снижение этого показателя.

При беременности содержание железа в организме уменьшается, особенно во второй половине беременности (повышение потребности в железе в этот период связано с формированием депо железа у плода). Несмотря на нестабильность уровня Fe в сыворотке, исследование этого параметра важно для скрининга, дифференциальной диагностики железодефицитных и других анемий, а также оценки эффективности лечения больных железодефицитными анемиями.

Выраженный дефицит железа сопровождается снижением уровня гемоглобина и цветного показателя. Так как обычно только одна треть железосвязывающих участков трансферрина занимает Fe (III), трансферрин в сыворотке имеет значительную резервную железосвязывающую способность. Она называется ненасыщенной, или латентной железосвязывающей способностью сыворотки (ЛЖСС). Измерение ЛЖСС вместе с измерением концентрации железа можно использовать для определения общей железосвязывающей способности сыворотки. Концентрация железа в сыворотке повышается при гемохроматозе, остром отравлении железом после приема его внутрь.

ОЖСС снижается при хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, при отравлении железом, заболеваниях почек, нефрозе, квашиоркоре и талассемии. Повышение ОЖСС наблюдается при железодефицитной анемии, на поздних сроках беременности, при оральной контрацепции.

Повышение уровня железа (гиперферремия):

- повышенное поступление в организм: гемохроматоз, избыточное парентеральное введение препаратов железа, повторные гемотрансфузии, острое отравление препаратами железа у детей;

- анемии: гемолитические анемии, гипо- и апластические анемии, витамин В12- (и В6-) и фолиеводефицитные гиперхромные анемии, талассемия;

- нефрит;

- заболевания печени (острый гепатит, хронический гепатит, некроз печени) вследствие недостаточного использования железа в синтезе гема;

- хронический холецистит;

- острая лейкемия;

- свинцовая интоксикация;

- применение таких лекарственных средств, как хлорамфеникол (левомицетин), эстрогены, оральные контрацептивы, метотрексат, цисплатин.

Понижение уровня железа (гипоферремия):

- железодефицитная анемия;

- острые и хронические инфекционные заболевания, сепсис, коллагенозы, остеомиелит, ревматизм;

- опухоли (в т.ч. острый и хронический лейкозы, миома);

- повышенные потери железа организмом (острые и хронические кровопотери – хронические колиты, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, нефритический вариант нефрита);

- недостаточное поступление железа в организм (молочно-растительная диета, синдром мальабсорбции, заболевания желудка и кишечника);

- повышенное потребление железа организмом (беременность, кормление грудью, подростковый период, повышенные физические нагрузки);

- ремиссия пернициозной анемии (авитаминоз В12);

- гипотиреоз;

- нефротический синдром;

- хронические заболевания печени (гепатит, цирроз);

- прием аллопуринола, андрогенов, аспирина, холестирамина, глюкокортикоидов.

Референсные значения сывороточного железа

	Сыворотка
Мужчины	12,5-32,2 мкмоль/л
Женщины	10,7-32,2 мкмоль/л
Новорожденные	17,9-45 мкмоль/л
Дети до года	7,2-17,9 мкмоль/л
Дети	9-21,5 мкмоль/л

Железосвязывающая способность сыворотки общая (ОЖСС)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
30-85 мкмоль/л	Повышено	Железодефицитное состояние (умеренно)
	Снижено	Анемии, связанные с нарушением синтеза гема, инфекции, гемохроматоз

Железосвязывающая способность сыворотки латентная (ЛЖСС)

Характеристика: разница между ОЖСС и железом сыворотки.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
30-75 мкмоль/л	Снижено	Железонасыщенное состояние
	Повышено	Железодефицитное состояние (резко), гнойно-септические заболевания, воспаления, ревматизм

ТРАНСФЕРРИН (СИДЕРОФИЛИН)

Трансферрин относится к белкам β_1 -глобулиновой фракции, гликопротеинам (белкам острой фазы). Является транспортером железа. Он способен связываться с ионами трехвалентного железа. Трансферрин также является белком, связывающим высвобождающиеся в процессе распада эритроцитов ионы трехвалентного железа, обладающие выраженным токсическим действием. Трансферрин находится в четырех отдельных формах:

- апотрансферрина;
- моножелезистого трансферрина А (железо занимает только А-пространство);
- моножелезистого трансферрина В (железо занимает только В-пространство);

– дижелезистого трансферрина, в котором заняты только А- и В-пространства.

Трансферрин не только переносит железо в органы и ткани, но и «узнает» синтезирующие гемоглобин ретикулоциты. Каждое железосвязывающее пространство отдает железо определенным тканям (А – эритрону и плаценте, В – печени и другим органам). Трансферрин определяют в сыворотке крови (1 мл).

В норме содержание трансферрина в плазме (сыворотке крови) – 23-43 мкмоль/л (2,00-3,80 г/л) у мужчин, 21-46 мкмоль/л (1,85-4,05 г/л) у женщин.

Увеличение содержания концентрации трансферрина обнаруживается при:

- недостатке железа;
- беременности;
- кровопотере.

Уменьшение концентрации трансферрина бывает при:

- воспалении;
- злокачественных опухолях;
- нефротическом синдроме;
- гепатопатии;
- гиперхромной анемии;
- талассемии.

Показатели этого белка важны для суждения о транспортной функции железа.

Одним из современных методов диагностики железодефицитного состояния и **латентного** дефицита железа является **определение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов** (soluble Transferrin Receptor(sTfR)). Эти белки, расположенные на поверхности клеток, помогают железу проникать внутрь клеток. Концентрация sTfR при истинном дефиците железа (ДЖ) повышается, во время же острого или хронического воспаления или неопластических процессах снижается или остается в норме. По данным Д.Р. Архестовой и соавт. (Педиатрия. 2019. № 1. С. 228-235), у здоровых детей в возрасте 1 года методом ИФА рТфР в низкогорье (400 м над уровнем моря) составляет 1,5-3,0 мкг/л, в среднегорье (950 м над уровнем моря) – 2,8-3,4 мкг/л – разница недостоверна.

ФЕРРИТИН

Ферритин – железосодержащий белок с молекулярной массой 450 000 дальтон. Представляет собой растворимый в воде комплекс гидроокиси железа с белком апоферритином. Он содержится во всех тканях, но в наибольших количествах в цитоплазме клеток печени, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, системы фагоцитирующих макрофагов. Сывороточный ферритин секретируется в постоянной пропорции по отношению к общим запасам железа в организме. Содержание ферритина в крови определяется активной секрецией ферритина их печеночных клеток. Ферритин является основным белком человека, депонирующим железо. Ферритин и гемосидерин содержат 15-20 % общего количества железа в организме.

Низкие показатели концентрации ферритина в плазме (сыворотке крови) – первый показатель уменьшения запасов железа в организме. Определение уровня ферритина в сыворотке крови используется для установления дефицита или избытка железа, дифференциальной диагностики анемий, контроля за проведением терапии и слежения за развитием онкологических заболеваний. Ферритин вместе с трансферрином осуществляет транспорт железа из ЖКТ в различные ткани, депонирующие железо, в том числе в костный мозг. Апоферритин акцептирует железо, всосавшееся в кишечнике, обуславливает его хранение в клетках печени, а также процесс его мобилизации, если это необходимо для поддержания эритропоэза.

Определение концентрации сывороточного ферритина – прямой тест оценки запасов железа в организме, позволяющий дифференцировать абсолютный дефицит железа (например, вследствие хронической кровопотери), и относительный, обусловленный нарушением выделения железа в кровь из депо. Вместе с тем ферритин является белком острой фазы. Содержание ферритина в количестве 1 мкг/л соответствует 8 мг железа в организме.

В норме содержание ферритина в плазме крови составляет 25-200 мг/л (до 600 мг/л), у детей в возрасте 1 месяц – 200-600, 2-5 месяцев – 50-200, 6 месяцев – 12 лет – 7-140, у взрослых мужчин – 30-400, у женщин – 15,0-150 мг/л (С.Г. Щербак, 2015).

Увеличение содержания ферритина обнаруживается при:

- гемохроматозе, гемосидерозе (первичной или вторичной перегрузке организма железом);
- гемотрансфузиях;
- заболеваниях печени – циррозе, некрозе – вирусном или вызванном приемом лекарств, обтурационной желтухе, метастазах рака в печень;

- нарушениях в системе крови – гемолитической, сидеробластической, пернициозной, апластической анемии;
- онкологических заболеваниях (остром миелобластном лейкозе, ЛГМ, раке молочной железы);
- коллагенозах (РА, СКВ);
- воспалительных процессах (белок острой фазы), лихорадках.

Уменьшение концентрации ферритина в сыворотке крови наблюдается при:

- синдроме мальабсорбции;
- ЖДА;
- гемолитической анемии;
- анемии, связанной с беременностью;
- нефротическом синдроме.

КАЛИЙ СЫВОРОТКИ

Калий – основной катион внутриклеточной жидкости, в ней содержится 98 % калия всего организма. Калий создает осмолярность цитоплазмы и условия для протекания в ней биохимических реакций. В клинической биохимии обмен калия оценивают на основании его содержания в плазме крови, хотя в нем содержится не более 2 % общего количества калия. Однако изменения содержания калия в плазме достоверно отражают сдвиги его концентрации в ткани и межклеточной жидкости.

Ионы калия фильтруются в первичную мочу, реабсорбируются в проксимальном сегменте нефрона. Все факторы, которые могут изменить электрохимический потенциал мембраны клеток проксимального отдела нефрона, оказывают влияние на экскрецию калия. К ним относятся кислотно-щелочное равновесие (КЩР), скорость протекания мочи по дистальному канальцу, действие минералокортикоидов, поступление бикарбонатов при почечном канальцевом ацидозе, некоторые антибиотики.

Недостаточное поступление калия редко вызывает гипокалиемию, повышенная экскреция почками – наиболее частая причина. Усиленное потребление калия также редко бывает причиной гиперкалиемии, если при этом нет почечной или надпочечниковой недостаточности. Гиперкалиемия может развиваться при нарушении экскреции при острой и хронической почечной недостаточности, длительном приеме калийсберегающих диуретиков, гипоальдостеронизме.

Повышение уровня калия (гиперкалиемия):

- избыточное поступление калия в организм: быстрое вливание растворов калия;
- выход K^+ из клеток во внеклеточную жидкость: при массивном гемолизе, рабдомиолизе, распаде опухолей, тяжелых повреждениях тканей, глубоких ожогах, злокачественной гиперпирексии, ацидозе;
- сниженное выделение K^+ почками: острая почечная недостаточность с олиго- и анурией, ацидозом, терминальная стадия хронической почечной недостаточности с олигурией, болезнь Аддисона, псевдогипоальдостеронизм, гипофункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, шоковые состояния, ишемия тканей;
- уменьшение объема внеклеточной жидкости – дегидратация;
- прием таких лекарственных средств, как амилорид, спиронолактон, триамтерен, аминокaproновая кислота, противоопухолевые средства, дигоксин, нестероидные противовоспалительные препараты, триметоприм-сульфаметоксазол.

Понижение уровня калия (гипокалиемия):

- недостаточное поступление калия в организм: при хроническом голодании, диете, бедной калием;
- потеря калия организмом с кишечными секретами при частой рвоте, профузном поносе, аденоме ворсинок кишечника, кишечных свищах, отсасывании содержимого желудка через назогастральный зонд;
- потеря калия с мочой при почечном канальцевом ацидозе, почечной канальцевой недостаточности, синдроме Фанкони, синдроме Конна (первичном альдостеронизме), вторичном альдостеронизме, синдроме Кушинга, осмотическом диурезе (при сахарном диабете), алкалозе, введении АКТГ, кортизона, альдостерона;
- перераспределение калия в организме (усиленное поступление калия внутрь клеток): при лечении глюкозой и инсулином, семейном периодическом параличе, алкалозе;
- потеря с потом при муковисцидозе;
- лечение мегалобластической анемии витамином B_{12} или фолиевой кислотой;
- гипотермия;
- прием кортикостероидов, диуретиков (кроме калийсберегающих), бета-адреноблокаторов, антибиотиков;
- введение большого количества жидкости с низким содержанием калия;

- ВИПома (опухоль островковых клеток поджелудочной железы, секретирующая вазоактивный интестинальный полипептид – VIP);
- дефицит магния.

Референсные значения: сыворотка – 3,4-5,1 ммоль/л.

Калий эритроцитов

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
77,8-95,7 ммоль/л	Повышено	Гиперальдостеронизм, введение инсулина или поляризующей смеси

КАЛЬЦИЙ СЫВОРОТКИ

Измерение кальция используется для диагностики и лечения заболеваний паращитовидной железы, различных костных заболеваний, хронических заболеваний почек, мочекаменной болезни и тетании.

Общий кальций сыворотки состоит из трех фракций – свободного ионизированного кальция (50 %), кальция, связанного с белками (альбумином и глобулинами, 45 %), и кальция, входящего в состав комплексов (фосфатных, цитратных и бикарбонатных, 5 %).

Физиологически наиболее значимой фракцией является ионизированный кальций. Но его трудно исследовать непосредственно. Его величина составляет – 1,15-1,27 ммоль/л. Ионы кальция играют важную роль при передаче нервных импульсов, являются кофактором многих ферментов, необходимых для поддержания нормальной сократимости мышц и процесса свертывания крови. Значительное снижение концентрации ионов кальция приводит к тетании мышц, ночным судорогам мышц.

Гиперкальциемия снижает нервно-мышечную возбудимость, приводит к мышечной слабости и сопровождается сложной симптоматикой.

Повышение уровня кальция в сыворотке крови (гиперкальциемия):

Повышение физиологическое: у новорожденных с четвертого дня жизни, у недоношенных, алиментарное.

Наиболее распространенные:

- злокачественная опухоль с метастазами в кости или без них;
- первичный гиперпаратиреоз.

Менее распространенные:

- тиреотоксикоз;
- интоксикация витамином Д;
- тиазидовые диуретики;
- саркоидоз;
- трансплантация почки (третичный гиперпаратиреоз);
- идиопатическая гипокальцийурическая гиперкальциемия.

Редко встречающиеся:

- синдром пищевой гиперкальциемии;
- лечение препаратами лития;
- туберкулез;
- иммобилизация;
- акромегалия;
- недостаточность надпочечников;
- диуретическая фаза острой почечной недостаточности;
- идиопатическая гиперкальциемия в раннем детском возрасте.

Понижение уровня кальция в сыворотке крови (гипокальциемия):

- недостаточность витамина Д – пищевая, нарушение всасывания, недостаток ультрафиолетового облучения;
- почечная недостаточность;
- лечение противосудорожными препаратами;
- недостаточность 1 α -гидроксилазы;
- гипопаратиреоз;
- псевдогипопаратиреоз;
- недостаток магния;
- острый панкреатит;
- массивное переливание цитратной крови;
- неонатальная гипокальциемия;
- печеночная недостаточность;
- прием противоопухолевых средств, противосудорожных препаратов, ЭДТА, неомицина;
- секвестрация ионов кальция (острый алкалоз, повышение фосфатов, переливание большого количества цитратной крови).

Референсные значения: в сыворотке взрослых – 2,15-2,5 ммоль/л.

Общий кальций в моче – выделение зависит от диеты. Отсутствие Са в диете – выделение Са 5-40 мг/сут, при ниже среднем уровне потребления Са – 50-150 мг/сут, при среднем уровне потребления (800 мг/сут)

выделяется от 100 до 300 мг/сут. Часто при МКБ, остеопорозе, злокачественных новообразованиях, дисфункции проксимальных канальцев, имеет место гиперкальциурия.

МАГНИЙ СЫВОРОТКИ

Внутриклеточный катион, содержащийся в организме человека в количестве 20-30 г. Основное его содержание приходится на кости, зубы, мышцы. Концентрация Mg в клетках в 3-15 раз выше, чем во внеклеточной среде. Гомеостаз магния поддерживается благодаря равновесию процессов всасывания через кишечник, обмена в костях и выведения через почки (Камышников В.С.). Альдостерон увеличивает выведение Mg с мочой, уменьшает паратиреоидный гормон.

Высокая концентрация магния в плазме приводит к замене кальция костей на магний, задержке импульсов в проводящей системе сердца, блокаде нервно-мышечной проводимости, потере осязаемости, чувствительности к боли, температуре. Гипермагниемия характерна для почечной недостаточности, иногда бывает при артериальной гипертензии и хронической инфекции. **Гипермагниемия способствует гипотензии**, обуславливает появление сонливости, которая снимается введением кальция. При повышенном содержании ионов магния в крови может наступить угнетение дыхательного центра, кома, нарушение проводимости миокарда, блокада и остановка сердца.

Низкий уровень Mg вызывает мышечное дрожание, судороги, ночные или утренние судороги в мышцах нижних конечностей при сопутствующей нейропатии при СД, аритмии. Поскольку Mg^{2+} всасывается в тонкой кишке, то воспалительные процессы в ней, потери с калом, нарушения всасывания приводят к гипомагниемии.

Нормативы Mg:

в сыворотке – 0,65-1,10 ммоль/л;

в ликворе – 1,03-1,44 ммоль/л;

в моче – 0,70-1,20 ммоль/л

Увеличение концентрации Mg в сыворотке отмечается при:

- хронической болезни почек с развитием ХПН;
- острой почечной недостаточности;
- анурии;
- гипотиреозе;
- болезни Иценко-Кушинга;

- первичной гипопункции коры надпочечников;
- диабетическом кетоацидозе;
- бронхиальной астме;
- обезвоживании;
- болезни Аддисона;
- передозировке препаратов Mg.

Гипомагниемия проявляется при концентрации Mg 0,50 ммоль/л и менее и может наблюдаться при:

- голодании;
- нарушении всасывания через кишечник (синдром мальабсорбции, синдром раздраженного кишечника, хронический язвенный и неязвенный колит, хроническая дизентерия);
- ожогах;
- рахите;
- избыточной лактации;
- сахарном диабете;
- приеме диуретиков;
- эндокринной патологии (гипефункция щитовидной железы, гипофункции паращитовидных желез, сахарный диабет).

НАТРИЙ СЫВОРОТКИ

Натрий – основной одновалентный катион внеклеточной жидкости. Нарушение взаимоотношения вне- и внутриклеточных катионов – патогенетическое звено многих патологических процессов. Изменение соотношения натрия во внеклеточном и внутриклеточном пространстве определяет соотношение объемов внутри- и внеклеточной жидкости, изменение осмотического давления, развитие отеков и обезвоживания, транспорт глюкозы в клетки. Гипонатриемия в клинической практике встречается чаще, чем гипернатриемия.

Нарушения обмена натрия встречаются при заболеваниях почек, надпочечников, патологиях ЖКТ.

Повышение уровня натрия в сыворотке крови (гипернатриемия):

Гипертоническая дегидратация:

- потеря жидкости через кожу при сильной потливости;
- потеря жидкости через легкие при длительной одышке;
- потеря жидкости через ЖКТ при частой рвоте и тяжелой диарее;
- при высокой лихорадке (брюшной тиф, паратиф, сыпной тиф и т.п.);

- недостаточное поступление воды в организм;
- задержка натрия в почках (снижение выведения с мочой) при первичном и вторичном гиперальдостеронизме, синдроме Кушинга (избытке кортикостероидов);
- избыточное введение солей натрия, например, гипертонического раствора натрия хлорида;
- прием таких препаратов, как АКТГ, анаболические стероиды, андрогены, кортикостероиды, эстрогены, метилдопа, оральные контрацептивы, бикарбонат натрия.

Понижение уровня натрия в сыворотке крови (гипонатриемия):

- недостаточное поступление натрия в организм;
- потеря натрия при рвоте, диарее, сильной потливости при адекватном водном и неадекватном солевом замещении;
- передозировка диуретиков;
- недостаточность надпочечников;
- острая почечная недостаточность (полиурическая стадия);
- осмотический диурез.

Гипотоническая гипергидратация:

- избыточное парентеральное введение жидкости;
- сниженное выведение воды при почечной недостаточности, повышенной секреции вазопрессина, дефиците кортикостероидов;
- гипонатриемия разведения с отеками и асцитом при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, печеночной недостаточности, нефротическом синдроме;
- прием таких препаратов, как фуросемид, аминогликозиды, гипертонический раствор глюкозы, нестероидные противовоспалительные препараты, амитриптилин, галоперидол;
- гипотиреоз.

Референсные значения: сыворотка – 136-146 ммоль/л.

ФОСФОР НЕОРГАНИЧЕСКИЙ

В плазме и сыворотке большинство фосфатов существует в неорганической форме, приблизительно 15 % его связано с белком, а остальная часть существует в виде комплексов и в свободной форме. Концентрация фосфатов в крови зависит от диеты и уровня гормонов, таких как ТТГ. Около 85 % внеклеточного фосфата существует в виде неорганического

фосфора, как гидроксиапатит находится в костях и зубах, играя важную роль в формировании костей.

Гипофосфатемия встречается часто у госпитализированных больных и примерно у 30 % хирургических пациентов. Гипофосфатемия вызывается снижением поступления или абсорбции фосфата при недостатке витамина Д, первичном избытке ТТГ, повышенной экскреции при вторичном избытке ТТГ, при выходе из респираторного алкалоза и диабетического кетоацидоза.

Повышение уровня фосфора в сыворотке крови (гиперфосфатемия):

- гипопаратиреоз;
- лечение противоопухолевыми цитостатиками (цитолиз клеток и высвобождение фосфатов в кровь);
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- распад костной ткани при злокачественных опухолях (особенно при метастазировании), лейкозах;
- остеопороз;
- гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз;
- ацидоз (кетоацидоз при сахарном диабете, лактоацидоз, респираторный ацидоз);
- гипервитаминоз D;
- акромегалия;
- портальный цирроз;
- заживление переломов костей.

Понижение уровня фосфора в сыворотке крови (гипофосфатемия):

- остеомалация;
- рахит у детей (возможна ранняя и доклиническая диагностика);
- семейный гипофосфатемический рахит;
- несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна)
- синдром мальабсорбции;
- выраженная диарея, рвота;
- гиперпаратиреоз первичный и эктопический синтез гормона злокачественными опухолями;
- семейная гипокальцийурическая гиперкальциемия;
- выраженная гиперкальциемия различной этиологии;
- острая подагра;
- гиперинсулинемия (при лечении сахарного диабета);

- беременность (физиологический дефицит фосфора);
- дефицит соматотропного гормона (гормона роста);
- пеллагра.

Референсные значения: взрослые – 0,87-1,45 ммоль/л.

ХЛОРИДЫ КРОВИ

Хлорид-ион является главным внеклеточным анионом. Наряду с катионами натрия, калия, кальция и магния анионы хлора являются наиболее важными осмотическими ионами жидкостей организма. Хлориды выводятся из организма с мочой, потом и калом. Гипохлоремия развивается в организме при концентрации ионов хлора в плазме ниже 95 ммоль/л.

Она отмечается при различных видах обезвоживания – рвоте, диарее, избыточном потоотделении. При продолжительной рвоте, даже если она не сопровождается обезвоживанием, наблюдается гипохлоремия.

Гиперхлоремия развивается при концентрации хлоридов в плазме выше 105 ммоль/л и тесно связана с гипернатриемией.

Уровень содержания хлоридов в сыворотке крови – 98-107 ммоль/л.

В физиологических условиях изменение концентрации хлора в первую очередь направлено на создание электронейтральности среды: если повышается содержание бикарбонатов, то уменьшается содержание хлора, когда повышается натрия – повышается хлор. Нарушение обмена хлора ведет к развитию отеков, недостаточной секреции желудочного сока. Резкое уменьшение содержания хлора может привести к тяжелому состоянию, вплоть до комы со смертельным исходом.

Повышение уровня хлора в сыворотке крови (гиперхлоремия):

- недостаточное поступление жидкости;
- нарушение депурационной способности почек при нефрите, нефротическом синдроме, нефросклерозе;
- почечный канальцевый ацидоз;
- острая почечная недостаточность;
- несахарный диабет;
- метаболический ацидоз;
- респираторный алкалоз;
- интоксикация салицилатами;
- гиподисфункция коры надпочечников;
- повреждение гипоталамуса при травме головы;
- декомпенсация сердечной деятельности.

Понижение уровня хлора в сыворотке крови (гипохлоремия):

- рвота;
- диарея;
- избыточное потоотделение;
- надпочечниковый криз;
- метаболический и респираторный ацидоз;
- травма головы;
- формирование отеков и экссудатов;
- пневмонии;
- инфекционные заболевания;
- отравления сулемой.

Нарушения обмена хлора ведет к развитию отеков, недостаточной секреции желудочного сока. Резкое снижение содержания хлора в организме может привести к тяжелому состоянию, вплоть до комы с летальным исходом.

МЕДЬ СЫВОРОТКИ

Медь как микроэлемент присутствует в эритроцитах, в плазме около 90% входит в состав церулоплазмينا. Медь является составной частью ферментов (оксигеназ, аминоксидаз, гидролаз). Участвует в обмене витаминов, гормонов, углеводов и белков, в иммунных процессах. Тирозиназа, содержащая медь, участвует в образовании кожного пигмента – меланина. Недостаток меланина приводит к альбинизму. Ежедневная потребность в меди – 1-2 мг.

Значения меди сыворотки

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
У мужчин 11,02-22,04 мкмоль/л. У женщин 13,00-25,0 мкмоль/л	Снижено: патологически	Болезнь Вильсона-Коновалова, нефротический синдром.
	физиологически	У новорожденных
	Повышено	Пернициозная анемия, острый период инфекций (при высокой температуре), гепатиты, циррозы печени, механические желтухи, лейкозы, опухоли, ревматизм, полиартриты, туберкулез, сифилис

Показатели нормы меди в моче – 50 мкг/л/сут.

КРЕАТИНКИНАЗА

Креатинкиназа (КК) – фермент, принимающий участие в энергетическом обмене клеток мышечной, нервной и других тканей. КК обратимо катализирует фосфорилирование креатинина с помощью АДФ. Молекула креатинкиназы состоит из двух субъединиц – димеров В и М, при комбинации которых образуются три изофермента: ММ – мышечный, ВВ – мозговой и МВ – гибридный, содержащийся в большом количестве в сердечной мышце. Отсюда КК-ВВ – мозг, КК-МВ – сердечная мышца, КК-ММ – скелетные мышцы. Повышение активности КК в сыворотке крови при выходе фермента из клеток при их повреждении.

КК катализирует обратимый перенос фосфатного остатка между АТФ и креатином с образованием АДФ и креатинфосфата. КК играет важную роль в энергетическом обмене мышечной, нервной и других тканей. Наиболее богаты ею скелетная мускулатура, миокард и мозг, поэтому определение общей активности КК требуется в основном для диагностики миопатий, инфаркта миокарда, заболеваний центральной нервной системы.

КК существует в виде изоформ ММ, ВВ, МВ. Активность фермента и распределение его изоформ органоспецифичны, поэтому определение активности изоформ КК полезно для диагностики и прогноза заболевания. Определение КК используется в диагностике и лечении инфаркта миокарда, а также является наиболее чувствительным маркером повреждения мышц.

Повышение активности КК в крови может быть следствием травмы, переохлаждения или перегревания, голодания, бактериальной интоксикации, отравления угарным газом., при частом внутримышечном и в/венном введении лекарственных препаратов

Причины повышения активности креатинкиназы плазмы:

Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:

- физиологическое (у новорожденных);
- гипотиреоз.

Превышение верхнего предела нормы в 5-10 раз:

- последствия хирургического вмешательства;
- травма скелетных мышц;
- тяжелая физическая нагрузка;
- эпилепсия;
- миозит, дерматомиозит;
- мышечная дистрофия;

- миокардит;
- сердечная недостаточность;
- нарушение ритма;
- поражение скелетных мышц (травма, дерматомиозит);
- отравление снотворными;
- гипотиреоз.

Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:

- инфаркт миокарда;
- острый некроз скелетных мышц;
- злокачественная гиперпирексия.

Референсные значения

	Сыворотка
Мужчины	< 195 ЕД/л
Женщины	< 170 ЕД/л

КРЕАТИНИН

Креатинин образуется в процессе спонтанного необратимого дегидратирования креатина. Концентрация креатинина в плазме крови здоровых людей относительно постоянна и зависит от мышечной массы тела. Креатинин присутствует в крови, поте, желчи, кишечнике, преодолевает гематоэнцефалический барьер и появляется в спинномозговой жидкости. Креатинин фильтруется через базальную мембрану клубочков и в норме не реабсорбируется в тубулярном отделе нефрона. В условиях повышенной концентрации креатинина в крови часть его активно экскретируют клетки тубулярного эпителия. В норме образование креатинина и его выведение эквивалентны. Содержание креатинина в крови здоровых людей – величина практически неизменная и мало зависит от характера питания. При этом она повышается при наличии почечной недостаточности хотя самочувствие пациента может не страдать (особенно при хронической болезни почек).

Повышение уровня креатинина и мочевины в крови – признак почечной недостаточности. Однако повышение концентрации креатинина при почечной недостаточности происходит раньше, чем повышение концентрации мочевины. Определение содержания креатинина в крови и моче используют для оценки скорости клубочковой фильтрации. В клинической

практике наиболее распространенной является **проба Реберга-Тареева**. В действительности точное измерение скорости клубочковой фильтрации требуется редко. **Показаниями для ее определения** могут быть: обследование пациентов с минимальными нарушениями почечной функции; обследование потенциального донора почки; определение исходной дозировки потенциально токсичного лекарства, выводимого через почки. Для большинства больных с установленной болезнью почек для оценки их функции достаточно серийных измерений креатинина в плазме.

При исследовании креатинина накануне (не менее чем за 8 часов) следует избегать больших физических нагрузок, употребления большого количества мяса, белковой пищи.

Повышение уровня креатинина в плазме:

- острая и хроническая почечная недостаточность;
- акромегалия и гигантизм;
- прием нефротоксических препаратов (соединений ртути, сульфаниламидов, тиазидов, антибиотиков из группы аминогликозидов, цефалоспоринов и тетрациклина, барбитуратов, салицилатов, андрогенов, циметидина, триметоприм-сульфаметоксазола);
- механические, операционные, массивные поражения мышц;
- синдром длительного раздавливания;
- лучевая болезнь;
- ложное повышение: возможно при увеличенной концентрации в крови некоторых эндогенных метаболитов (глюкоза, фруктоза, кетоновые тела, мочевины, некоторые лекарства – аскорбиновая кислота, леводопа, цефазолин, цефаклор, резерпин, нитрофуразон, ибупрофен);
- преобладание мясной пищи в рационе;
- гипертиреоз;
- обезвоживание.

Понижение уровня креатинина в плазме:

- голодание, снижение мышечной массы;
- прием кортикостероидов;
- беременность (особенно 1 и 2 триместры);
- вегетарианская диета;
- гипергидратация;
- миодистрофии.

Референсные значения креатинина

	Сыворотка (плазма)	Моча
Мужчины до 50 лет	74-110 мкмоль/л	124-230 мкмоль/кг/сут
Мужчины от 50 лет	70-127 мкмоль/л	
Женщины	60-100 мкмоль/л	97-177 мкмоль/кг/сут
Новорожденные (1-4-й день)	27-88 мкмоль/л	
Дети до года	18-35 мкмоль/л	
Дети	27-62 мкмоль/л	

ПРОБА РЕБЕРГА-ТАРЕЕВА

Проба Реберга-Тареева основана на определении креатинина в крови и моче (клиренс креатинина). До начала выполнения теста необходимо прекратить лечение кортикотропином, кортизолом, тироксином, избегать физических нагрузок. Обследуемый натощак выпивает 400-500 мл воды и мочится. Эту порцию мочи выливают, точно отмечают время мочеиспускания. Через полчаса пунктируют локтевую вену пациента и получают кровь. Еще через полчаса (через час после мочеиспускания) собирают мочу.

По объему собранной мочи устанавливают минутный диурез, в крови и моче определяют концентрацию креатинина, по формулам рассчитывают фильтрацию и реабсорбцию. Клиренс креатинина у взрослых в норме составляет 80-120 мл/мин, реабсорбция – 97-99%. Для корректного расчета клиренса креатинина важно знать рост, вес и возраст пациента. Клубочковая фильтрация (КлФ) – специфический и чувствительный показатель функционального состояния почек. Снижение его свидетельствует об остром или хроническом процессе в почке, на её снижение влияют и экстраренальные факторы – сердечно-сосудистая недостаточность, диарея и рвота, затруднения оттока мочи и др.

Лабораторные критерии стадий ХПН (цит. по С. Г. Щербаку, 2015)

Стадия	Фаза	Креатинин крови, мкмоль/л	КлФ, % от должного
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	0,71-1,24	5-10
	Б	1,25 и выше	Ниже 5

Расчетные методы оценки СКФ и клиренса креатинина

Формулы расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они просты в применении, валидизированы – их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ.

У взрослых широко используется формула Кокрофта-Гаулта и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of diet in renal Disease Study – n=1628).

Формула MDRD:

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{Кр. сыв, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}.$$

Для женщин умножается на 0,742.

Формула Кокрофта-Гаулта (мл/мин)

$$\text{СКФ} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{массу тела, кг}}{72 \times \text{Кр сыв., мкмоль/л}}$$

Обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне Кр. Общим недостатком является их неточность при нормальном или незначительном снижении СКФ (Щербак С.Г., 2015).

ЦИСТАТИН С

Цистатин С – высокочувствительный и высокоспецифичный маркер скорости клубочковой фильтрации. Цистатин С белок с низким молекулярным весом, ингибитор протеаз. Он характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции. Прогностический маркер при хронических заболеваниях почек, ренальных функций при патологии печени, после кардиохирургических операций и трансплантации органов, сердечно-сосудистой патологии, ишемического инсульта, сахарного диабета. СКФ (скорость клубочковой фильтрации) вычисляется по однократному измерению уровня цистатина С в сыворотке крови. Моча одновременно не исследуется. Чем тяжелее реальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках, тем выше его уровень в крови. Однако надо учитывать при оценке Цистатина С возрастно-половые особенности и роста-весовые показатели, наличие в анамнезе курения и уровень С-реактивного белка.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена. Она образуется как из эндогенных, так и из экзогенных пуриновых нуклеозидов. Основная часть мочевой кислоты выводится с мочой, остальная экскретируется с калом. Мочевая кислота плохо растворима в воде. Повышение содержания мочевой кислоты (гиперурикемия) в крови приводит к отложению уратов в тканях, формированию клинического синдрома – подагры, который сопровождается развитием перифокального асептического воспаления. Высокая концентрация мочевой кислоты в моче создает условия для формирования конкрементов в мочевыводящих путях.

Гипоурикемия может возникать в результате снижения продукции мочевой кислоты как в случаях наследственной ксантинурии, наследственного дефицита пуриннуклеозидфосфорилазы и лечения аллопуринолом. Гипоурикемия может возникнуть из-за уменьшения экскреции почками мочевой кислоты, что может иметь место при злокачественных опухолях, СПИДе, синдроме Фанкони, сахарном диабете, тяжелых ожогах и других заболеваниях; введении АКТГ, анемии.

Повышение уровня мочевой кислоты в плазме (гиперурикемия):

- подагра;
- синдром Леша-Нихана (генетически обусловленная недостаточность фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы – ГГФТ);
- лейкозы, миеломная болезнь, лимфома;
- почечная недостаточность;
- токсикоз беременных;
- длительное голодание;
- употребление алкоголя;
- прием салицилатов, диуретиков, цитостатиков;
- физиологическое повышение (повышенная физическая нагрузка, диета, богатая пуриновыми основаниями);
- идиопатическая семейная гипоурикемия;
- повышение катаболических процессов при онкологических заболеваниях;
- пернициозная (В12-дефицитная) анемия.

Понижение уровня мочевой кислоты в плазме:

- болезнь Коновалова-Вильсона (гепатоцеребральная дистрофия);
- синдром Фанкони;

- прием аллопуринола, рентгеноконтрастных средств, глюкокортикоидов, азатиоприна;
- ксантинурия;
- болезнь Ходжкина;
- дефекты проксимальных канальцев почек;
- низкопуриновая диета.

Референсные значения

	Сыворотка	Моча (усредненная диета)
Мужчины	200-430 мкмоль/л	250-750 мг/день
Женщины	140-350 мкмоль/л	250-750 мг/день

ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА ОБЩАЯ (ЛДГ)

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – фермент, обратимо катализирующий окисление лактата в пируват. Известно пять изоформ ЛДГ, из них большее диагностическое значение имеют ЛДГ1 и ЛДГ5. ЛДГ1 участвует в окислении лактата в пируват и преобладает в тканях с аэробным типом метаболизма (миокард, почки, мозг, эритроциты, тромбоциты). ЛДГ5, напротив, способствует превращению пирувата в лактат и активна в тканях с высоким уровнем гликолиза (печень, скелетные мышцы). Основная роль общей ЛДГ заключается в выявлении тканевого повреждения. Выявлена высокая специфическая активность для печени, миокарда, скелетной мускулатуры, почек и эритроцитов.

При мышечной дистрофии Дюшенна увеличение активности ЛДГ выявляется за несколько лет до обнаружения клинических симптомов. Определение активности изоферментов ЛДГ1 более информативно при заболеваниях крови, почек, миокарда, а ЛДГ5 – при заболеваниях гепатобилиарной системы. Активность ЛДГ также повышается при циррозе, опухолях различной локализации, травмах, лекарственной интоксикации.

Так, увеличение активности фермента вызывает прием алкоголя, кофеина, анаболических стероидов, тестостерона, обезболивающих препаратов, дикумарина, хинидина, сульфаниламидов, кодеина, клофибрата, мисклерона и др. Наличие гемолиза при определении активности фермента является причиной ложнозавышенных результатов.

У новорожденных активность ЛДГ в несколько раз превышает активность фермента у взрослых и остается повышенной в детском возрасте по сравнению с активностью фермента у взрослых людей.

Низкая активность ЛДГ встречается редко. Описаны случаи лекарственной интоксикации, когда при приеме сульфаниламидных препаратов происходило образование антител к ЛДГ. Причиной низкой активности ЛДГ могут быть генетические нарушения, обнаруженные у американских индейцев и японцев.

Причины повышения активности ЛДГ плазмы:

Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:

- инфаркт миокарда;
- миокардит;
- нарушения ритма сердца;
- гемолиз;
- мышечная дистрофия Дюшенна;
- миозиты;
- инфаркт почек;
- эмболия легочной артерии.

Превышение верхнего предела нормы в 5-10 раз:

- токсический гепатит;
- вирусный гепатит;
- инфекционный мононуклеоз.

Референсные значения: сыворотка < 248 ЕД/л.

Лактатдегидрогеназа фракция 1 (ЛДГ1)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
19-29 %	Повышено	Заболевания миокарда

Лактатдегидрогеназа фракция 2 (ЛДГ2)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
23-37 %	Повышено	Острые лейкозы

Лактатдегидрогеназа фракция 3 (ЛДГ3)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
17-25 %	Повышено	Острые лейкозы

Лактатдегидрогеназа фракция 4 (ЛДГ4)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
8-17 %	Повышено	Острый гепатит, цирроз печени, поражение мышц

Лактатдегидрогеназа фракция 5 (ЛДГ5)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
8-18 %	Повышено	Острый гепатит, цирроз печени, поражение мышц

ЛИПАЗА

Липаза (панкреатическая) – фермент, способствующий расщеплению нейтральных жиров, включая триглицериды, поступающие в кишечник с пищей. Помимо панкреатической липазы в плазме крови содержится липопроотеиновая липаза – т.н. осветляющий фактор, приводящий к осветлению плазмы крови за счет расщепления хиломикронов.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0-417 нмоль/л или U/L	Повышено	Острый панкреатит (максимум активности через 12-24 часа, активность сохраняется до 3-7 суток от начала развития процесса). Новообразования поджелудочной железы. Хронические поражения желчного пузыря. Киста поджелудочной железы. Перитонит. Перфорация стенки полого органа

ЛИПИДЫ ОБЩИЕ

Липиды – вещества, способные хорошо растворяться в жировых растворителях и незначительно в воде. Вместе с белками и углеводами они составляют основной субстрат клеточных мембран. К липидам относят нейтральные жиры – триглицериды, холестерин (общий, свободный и связанный), фосфолипиды, а также гликолипиды. Почти все липиды крови находятся в связи с белками и входят в состав липидно-белковых комплексов.

сов (липопротеинов – ЛП). В зависимости от плотности и электрофоретической подвижности ЛП подразделяются на ЛПВП (липопротеины высокой плотности – α -ЛП), ЛПНП (липопротеины низкой плотности – β -ЛП), ЛПОНП (липопротеины очень низкой плотности – пре- β -ЛП) и хиломикроны (ХМ).

Считается, что ЛПВП удаляют холестерин из стенки сосуда (антиатерогенные липопротеины), а ЛПНП и ЛПОНП, наоборот, вносят холестерин и триглицериды в стенку сосудов.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
4,5-7,0 г/л	Повышение: физиологическое патологическое	Через 1-4 часа после приема пищи. Резко выраженное: сахарный диабет, нефротический синдром, билиарный цирроз печени, острый гепатит. Умеренно выраженное: ожирение, атеросклероз, гипотиреоз, панкреатит, алкоголизм

Липопротеиды альфа (липопротеиды высокой плотности)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0,8-2,2 ммоль/л	Повышено	Ожирение, хронические гепатиты
	Снижено	Танжерская болезнь – накопление холестерина в тканях, снижение его уровня в крови, острый гепатит, цирроз печени, холестаз (наиболее выраженное снижение)

Липопротеиды бета (липопротеиды низкой плотности)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1,3-5,4 ммоль/л	Снижено	I, IV и V тип гиперлипидемий, нарушение функций печени, алкоголизм, беременность, гипотиреоз, дисгаммаглобулинемия, нефротический синдром, панкреатит, стероидная терапия
	Повышено	II и III тип гиперлипидемии – гипотиреоз, сахарный диабет, дисгаммаглобулинемия, нефротический синдром, острая порфирия, атеросклероз

Липопротеиды пре-бета (липопротеиды очень низкой плотности)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0,13-1,0 ммоль/л	Повышено	Незначительно: I и II тип гиперлипидемий – алкоголизм, гипотиреоз, сахарный диабет, дисгаммаглобулинемия, нефротический синдром, порфирия, атеросклероз. Значительно: IV и V тип гиперлипидемий – беременность, гипотиреоз, сахарный диабет, дисгаммаглобулинемия, нефротический синдром, панкреатит, стероидная терапия, атеросклероз

ТРИГЛИЦЕРИДЫ

Триглицериды (триацилглицерины, ТАГ) – эфиры глицерина и длинноцепочечных жирных кислот, в плазме крови транспортируются в виде липопротеинов. ТАГ являются для органов и тканей источником жирных кислот, которые обеспечивают организм макроэргическими соединениями в процессе β -окисления.

Уровень ТАГ в крови может изменяться в течение суток в значительных пределах. Гипертриглицеридемия может быть физиологическая или патологическая. Физиологическая гипертриглицеридемия возникает после приема пищи и может продолжаться 12-24 часа в зависимости от характера и количества принятой пищи. Во 2-3 триместре беременности также возникает физиологическая гипертриглицеридемия.

Патологическая гипертриглицеридемия патогенетически может быть разделена на первичную и вторичную. Первичная гипертриглицеридемия может быть обусловлена генетическими нарушениями метаболизма липопротеинов или перееданием. Вторичные гипертриглицеридемии возникают как осложнения основного патологического процесса. В клинической практике исследование ТАГ проводится для классификации врожденных и метаболических нарушений липидного обмена, а также для выявления факторов риска атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Повышение уровня ТАГ в плазме:

Первичные гиперлипидемии:

- семейная гипертриглицеридемия (фенотип IV);
- сложная семейная гиперлипидемия (фенотип IIb);

- семейная дисбеталипопротеинемия (фенотип III);
- синдром хиломикронемии (фенотип I);
- дефицит ЛХАТ (лецитинхолестеринацилтрансферазы).

Вторичные гиперлипидемии:

- ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз;
- гипертоническая болезнь;
- ожирение;
- вирусные гепатиты и цирроз печени (алкогольный, билиарный), обтурация желчевыводящих путей;
- сахарный диабет;
- гипотиреоз;
- нефротический синдром;
- панкреатит острый и хронический;
- прием пероральных противозачаточных препаратов, бета-блокаторов, тиазидовых диуретиков;
- беременность;
- гликогенозы;
- талассемия.

Снижение уровня триглицеридов:

- гиполипопротеинемия;
- гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- недостаточность питания;
- синдром мальабсорбции;
- лимфангиэктазия кишечника;
- хронические обструктивные заболевания легких;
- прием холестирамина, гепарина, витамина С, прогестинов.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
2,5-3,5 ммоль/л	Снижено	Гипертиреоз
	Повышено	Семейная гиперлипидемия I типа, ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, болезни накопления (Гоше, Ниман-Пика), нефротический синдром, парапротеинемические гемобластозы, прием противозачаточных эстрогенов, глюкокортикостероидов, эссенциальная семейная гиперлипидемия, болезни печени

Референсные значения

Нормальные значения	< 1,7 ммоль/л
Пограничные значения	1,7-2,25 ммоль/л
Высокие	2,26-5,64 ммоль/л
Очень высокие	> 5,65 ммоль/л

ХОЛЕСТЕРИН ОБЩИЙ

Холестерин синтезируется в организме повсеместно и является необходимым компонентом клеточных мембран, входит в состав липопротеинов, является предшественником синтеза желчных кислот и стероидных гормонов. Диагностическое значение измерения содержания холестерина состоит в оценке риска ишемической болезни сердца и атерогенеза.

Норма: меньше 5,0 ммоль/л – оптимальный, 5,0-5,9 – умеренно повышенный, свыше 6,0 – высокий.

Снижен: функциональная недостаточность печени, синдром нарушенного всасывания.

Повышен: атеросклероз, гипотиреоз, сахарный диабет, семейные (наследственные) и алиментарные гиперхолестеринемии, холестаза, дисглобулинемии (парапротеинемические гемобластозы, системные васкулиты, нефротический синдром), большие дозы андрогенов, β -блокаторов, диуретиков, ожирение.

Уровень холестерина общего

Возраст	Пол	мг/100 мл	ммоль/л*
Кровь из пупочной вены	муж.	44-103	1,14-2,66
	жен.	50-108	1,29-2,79
0-4 года	муж.	114-203	2,95-5,25
	жен.	112-200	2,90-5,18
5-9 лет	муж.	121-203	3,13-5,25
	жен.	126-205	3,26-5,30
10-14 лет	муж.	119-202	3,08-5,23
	жен.	124-201	3,21-5,20
15-19 лет	муж.	113-197	2,93-5,10
	жен.	119-200	3,08-5,18
20-24 года	муж.	124-218	3,21-5,64
	жен.	122-216	3,16-5,59

Возраст	Пол	мг/100 мл	ммоль/л*
25-29 лет	муж.	133-244	3,44-6,32
	жен.	128-222	3,32-5,75
30-34 года	муж.	138-254	3,57-6,58
	жен.	130-230	3,37-5,96
35-39 лет	муж.	146-270	3,78-6,99
	жен.	140-242	3,63-6,27
40-44 года	муж.	151-268	3,91-6,94
	жен.	147-252	3,81-6,53
45-49 лет	муж.	158-276	4,09-7,15
	жен.	152-265	3,94-6,86
50-54 года	муж.	158-277	4,09-7,17
	жен.	162-285	4,20-7,38
55-59 лет	муж.	156-276	4,04-7,15
	жен.	172-300	4,45-7,77
60-64 года	муж.	159-276	4,12-7,15
	жен.	172-297	4,45-7,69
65-69 лет	муж.	158-274	4,09-7,10
	жен.	171-303	4,43-7,85
> 70 лет	муж.	144-265	3,73-6,86
	жен.	173-280	4,48-7,25

* Коэффициент пересчета: мг/100 мл $\times$ 0,0259 = ммоль/л.

Однако большее прогностическое значение имеет определение фракций холестерина. Около 25 % общего холестерина сыворотки транспортируется во фракции ЛПВП (липопротеиды высокой плотности). ЛПВП осуществляет транспорт холестерина из тканей и других липопротеинов в печень.

ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) осуществляют противоположную функцию, транспортируя в ткани синтезированный в печени холестерин. Установлена четкая обратная зависимость между уровнем холестерина ЛПВП и случаями ишемической болезни сердца. Поэтому низкий холестерин ЛПВП – показатель высокого фактора риска ИБС и атеросклероза, вне зависимости от концентрации общего холестерина. Высокое содержание холестерина ЛПНП обладает атерогенным действием и указывает на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Референсные значения

Холестерин	
Нормальные значения	< 5,2 ммоль/л
Пограничные	5,2-6,2 ммоль/л
Высокие	> 6,2 ммоль/л
α-холестерин	
Высокий риск	< 1,03 ммоль/л
«Отрицательный» риск	> 1,55 ммоль/л
β-холестерин	
Оптимальный	< 2,6 ммоль/л
Нормальный	2,6-3,3 ммоль/л
Пограничный	3,4-4,1 ммоль/л
Высокий	4,1-4,9 ммоль/л
Очень высокий	> 4,9 ммоль/л

Холестерин ЛПВП

Возраст	Пол	мг/100 мл	ммоль/л*
Кровь из пупочной вены	муж.	6-53	0,16-1,37
	жен.	13-56	0,34-1,45
5-9 лет	муж.	38-75	0,98-1,94
	жен.	36-73	0,93-1,89
10-14 лет	муж.	37-74	0,96-1,91
	жен.	37-70	0,96-1,81
15-19 лет	муж.	30-63	0,78-1,63
	жен.	35-74	0,91-1,91
20-24 года	муж.	30-63	0,78-1,63
	жен.	33-79	0,85-2,04
25-29 лет	муж.	31-63	0,80-1,63
	жен.	37-83	0,96-2,15
30-34 года	муж.	28-63	0,72-1,63
	жен.	36-77	0,93-1,99
35-39 лет	муж.	29-62	0,75-1,60
	жен.	34-82	0,88-2,12
40-44 года	муж.	27-67	0,70-1,73
	жен.	34-88	0,88-2,28
45-49 лет	муж.	30-64	0,78-1,66
	жен.	34-87	0,88-2,25

Возраст	Пол	мг/100 мл	ммоль/л*
50-54 года	муж.	28-63	0,72-1,63
	жен.	37-92	0,96-2,38
55-59 лет	муж.	28-71	0,72-1,84
	жен.	37-91	0,96-2,35
60-64 года	муж.	30-74	0,78-1,91
	жен.	38-92	0,98-2,38
65-69 лет	муж.	30-75	0,78-1,94
	жен.	35-96	0,91-2,48
> 70 лет	муж.	31-75	0,80-1,94
	жен.	33-92	0,85-2,38

* Коэффициент пересчета: мг/100 мл $\times$ 0,0259 = ммоль/л.

Холестерин ЛПНП

Возраст	Пол	мг/100 мл	ммоль/л*
Кровь из пупочной вены	муж.	20-56	0,52-1,45
	жен.	21-58	0,54-1,50
5-9 лет	муж.	63-129	1,63-3,34
	жен.	68-140	1,76-3,63
10-14 лет	муж.	64-133	1,66-3,44
	жен.	68-136	1,76-3,52
15-19 лет	муж.	62-130	1,61-3,37
	жен.	59-137	1,53-3,55
20-24 года	муж.	66-147	1,71-3,81
	жен.	57-159	1,48-4,12
25-29 лет	муж.	70-165	1,81-4,27
	жен.	71-164	1,84-4,25
30-34 года	муж.	78-185	2,02-4,79
	жен.	70-156	1,81-4,04
35-39 лет	муж.	81-189	2,10-4,90
	жен.	75-172	1,94-4,45
40-44 года	муж.	87-186	2,25-4,82
	жен.	74-174	1,92-4,51
45-49 лет	муж.	97-202	2,51-5,23
	жен.	79-186	2,05-4,82
50-54 года	муж.	89-197	2,31-5,10
	жен.	88-201	2,28-5,21

Возраст	Пол	мг/100 мл	ммоль/л*
55-59 лет	муж.	88-203	2,28-5,26
	жен.	89-210	2,31-5,44
60-64 года	муж.	83-210	2,15-5,44
	жен.	100-224	2,59-5,80
65-69 лет	муж.	98-210	2,54-5,44
	жен.	92-221	2,38-5,72
> 70 лет	муж.	88-186	2,28-4,82
	жен.	96-206	2,49-5,34

* Коэффициент пересчета: мг/100 мл $\times$ 0,0259 = ммоль/л.

МОЧЕВИНА

Мочевина синтезируется в печени при обезвреживании аммиака, образующегося в реакциях дезаминирования аминокислот. Она является низкомолекулярным соединением, свободно проходит через мембраны клеток паренхиматозных органов и эритроцитов. Мочевина фильтруется из крови в клубочках, но в канальцах происходит ее значительная пассивная реабсорбция, особенно если скорость тока мочи снижается. Концентрация мочевины в плазме зависит от скорости ее синтеза, скорости клубочковой фильтрации и скорости ренальной перфузии. Мочевина малотоксична, но токсичны накапливающиеся вместе с ней ионы калия и производные гуанидина. Мочевина является осмотически активным веществом, поэтому накопление мочевины приводит к отеку тканей паренхиматозных органов, миокарда, центральной нервной системы, подкожной клетчатки.

Концентрация мочевины в плазме часто используется как показатель функции гломерулярного аппарата почек, но более точную оценку дает измерение концентрации креатинина в плазме. Увеличение (обычно в несколько раз относительно верхнего показателя нормы) концентрации мочевины, сопровождающееся, как правило, выраженным клиническим синдромом интоксикации, называется уремией. Образование мочевины возрастает при потреблении большого количества белка, при катаболических состояниях, при всасывании аминокислот и белков после желудочного кровотечения. Концентрация в плазме мочевины увеличивается при обезвоживании организма вследствие усиленной пассивной реабсорбции в почечных канальцах.

Снижение содержания мочевины в плазме происходит при нарушении синтетической функции печени, а также у пациентов, потребляющих

малое количество белков. Содержание мочевины в сыворотке крови может повышаться при приеме некоторых лекарственных препаратов. К ним относятся анаболические стероиды, бутадион, допегит, альдомет, препараты железа, алкалоиды раувольфии, нефротоксичные лекарственные препараты.

Повышение уровня мочевины в плазме:

Повышение физиологическое: диета, богатая азотистыми продуктами и бедная ионами хлора, после приема салицилатов.

Почечная ретенционная азотемия (недостаточное выделение мочевины с мочой при нормальном поступлении в кровь, ослаблена выделительная функция почек):

- гломерулонефрит;
- амилоидоз почек;
- пиелонефрит;
- туберкулез почек;
- прием нефротоксичных препаратов.

Внепочечная ретенционная азотемия (нарушение почечной гемодинамики):

- сердечная недостаточность;
- сильные кровотечения;
- шок;
- кишечная непроходимость;
- ожоги;
- нарушение оттока мочи;
- дегидратация.

Продукционная азотемия (избыточное поступление мочевины в кровь при усиленном катаболизме белков):

- кахексия;
- лейкоз;
- злокачественные опухоли;
- прием глюкокортикоидов, андрогенов;
- лихорадочные состояния;
- усиленная физическая нагрузка;
- диета с избыточным содержанием белка.

Понижение уровня мочевины в плазме:

- нарушение функции печени (синтеза мочевины);
- отравление фосфором, мышьяком;
- беременность;

- вегетарианская низкобелковая диета, голодание;
- акромегалия;
- синдром мальабсорбции;
- гипергидратация;
- состояние после диализа.

Референсные значения

	Сыворотка (плазма)	Моча
Взрослые	2,8-7,5 ммоль/л	250-570 ммоль/день
Новорожденные	1,4-4,3 ммоль/л	

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

Норма, ммоль/л	Варианты патологии	Клиническое значение
Муж. 0,24-0,5. Жен. 0,16-0,4	Повышено	Подагра, лейкозы и опухоли при лечении цитостатиками, почечная недостаточность, прием пищи, богатой пуринами, ацидоз, токсикоз первой половины беременности, прием тиазидовых диуретиков, сердечно-сосудистая недостаточность, печеночная недостаточность, аллергия, артриты, ацидоз
	Снижено	Анемия, прием салицилатов, АКТГ

СЕРОМУКОИД

Это фракция углеводно-белковых комплексов, включающая в себя наибольшее количество углеводов, образующихся в печени. Состоит из минимум восьми индивидуальных белков, относящихся к белкам «острой фазы».

Увеличение уровня в плазме крови выявляется при:

- всех воспалительных процессах;
- злокачественных опухолях, туберкулезе легких, желчнокаменной болезни;
- желтушном синдроме (особенно на почве новообразования);
- ишемическом инсульте головного мозга.

Уменьшение у больных:

- вирусным гепатитом А;
- гепатоцеллюлярной дистрофией;
- рассеянным склерозом;
- при заболеваниях печени, при которых подавляется биосинтез серогликоидов в печени.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1,2-1,6 ммоль/л; 230-460 нмоль/л (4-8 мк/л)	Повышено	Активный воспалительный процесс, карциноидный синдром, ревматизм, туберкулез (деструктивные формы)
	Снижено	Инфекционный гепатит

СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ

Сиаловые кислоты представляют собой N-ацетил и N-глицилпроизводные нейраминовой кислоты. Рассматриваются как обычные компоненты всех тканей и биологических жидкостей организма человека и животных. Являются важной составной частью углеводно-белковых комплексов, в которых занимают краевое положение. После отщепления от них свободные сиаловые кислоты инактивируют многие бактериальные и вирусные болезнетворные агенты. Поэтому увеличение содержания в крови сиаловых кислот может быть проявлением компенсаторной, защитной и воспалительной реакции.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
2-2,33 ммоль/л или 620-730 мг/л	Повышено	Активный воспалительный процесс, инфаркт миокарда, опухоли, деструктивные процессы соединительной ткани, лейкозы, активные формы туберкулеза
	Снижено	Болезнь Вильсона, гемохроматоз, пернициозная анемия

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

С-реактивный белок (СРБ) – один из наиболее чувствительных маркеров острого воспаления. Однако в связи с низкой специфичностью и значительной его межиндивидуальной вариацией необходимо с большой осторожностью подходить к интерпретации данных с учетом полученных ранее значений и уровня содержания в сыворотке других маркеров. С-реактивный белок получил свое название из-за способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков (один из механизмов ранней защиты организма от инфекции).

СРБ стимулирует иммунные реакции, в т.ч. фагоцитоз, участвует во взаимодействии Т- и В-лимфоцитов, активирует классическую систему комплемента. Синтезируется преимущественно в гепатоцитах, его синтез инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами, при травме (через 4-6 часов после повреждения). В сыворотке здорового человека отсутствует. Концентрация С-реактивного белка в крови имеет высокую корреляцию с активностью заболевания, стадией процесса. Уровень СРБ быстро и многократно увеличивается при воспалениях различной природы и локализации, паразитарных инфекциях, травмах и опухолях, сопровождающихся воспалением и некрозом тканей. При успешном лечении уровень СРБ снижается в течение последующих дней, нормализуясь на 6-10-е сутки, в то время как СОЭ снижается только спустя 2-4 недели. Таким образом, быстрая нормализация уровня СРБ позволяет использовать этот тест для наблюдения за течением болезни и контроля эффективности лечения. При любых заболеваниях либо после операции присоединение бактериальной инфекции, будь то местный процесс или сепсис, сопровождается повышением уровней белков острой фазы.

С переходом в хроническую стадию заболевания уровень С-реактивного белка снижается до полного его исчезновения и вновь возрастает при обострении процесса. Уровень СРБ при вирусной и спирохетной инфекции возрастает незначительно, поэтому при отсутствии травмы высокие значения его в сыворотке указывают на наличие бактериальной инфекции. У новорожденных СРБ может использоваться для диагностики сепсиса. После оперативного вмешательства уровень этого показателя возрастает, но при отсутствии бактериальной инфекции в послеоперационном периоде он быстро нормализуется. А присоединение бактериальной инфекции (местный процесс или сепсис) сопровождается ростом СРБ или отсутствием его снижения.

Разработаны высокочувствительные методы определения С-реактивного белка ($< 0,5$ мг/л). С такой чувствительностью может улавливаться

изменение СРБ не только в условиях острого, но и хронического, низкой степени выраженности эндогенного воспаления. Показано, что повышение СРБ даже в интервале концентраций < 10 мг/л и пограничных с верхней границей нормы значений у кажущихся здоровыми людей говорит о повышенном риске развития атеросклероза, а также первого инфаркта, тромбозов. Информативность показателя СРБ, определенного чувствительными методами, в этом плане, по некоторым данным, выше, чем определение холестерина липопротеинов низкой плотности. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с увеличенным СРБ возрастает при параллельно увеличенных других факторах риска (холестерине, фибриногене, гомоцистине и др.). СРБ является одним из опухолепродуцируемых маркеров.

Повышение уровня СРБ в сыворотке крови:

- системные ревматические заболевания;
- болезни желудочно-кишечного тракта;
- реакция отторжения трансплантата;
- злокачественные опухоли;
- вторичный амилоидоз;
- инфаркт миокарда (появляется на 2-й день заболевания, к концу 2-й – начале 3-й недели исчезает из сыворотки, при стенокардии СРБ в сыворотке отсутствует);
- сепсис новорожденных;
- менингит;
- туберкулез;
- спондилиты;
- послеоперационные осложнения;
- нейтропения;
- паразитарные заболевания
- прием эстрогенов, оральных контрацептивов.

Референсные значения: сыворотка < 5 мг/л.

ПРОКАЛЬЦИТОНИН

В настоящее время измерение ПКТ часто используется в ежедневной клинической практике для диагностики сепсиса и оценки системной воспалительной реакции.

ПКТ является предшественником гормона кальцитонина. Однако ПКТ и кальцитонин – это различные белки. Биосинтез кальцитонина про-

исходит в С-клетках щитовидной железы в ответ на гормональные стимуляторы, в то время как прокальцитонин вырабатывается несколькими типами клеток и в различных органах под влиянием провоспалительных стимуляторов, в частности бактериальных субстанций.

У здоровых людей концентрация ПКТ в плазме составляет менее 0,05 нг/мл, однако у пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ более 0,5 нг/мл обычно интерпретируется как патологическая, подтверждающая подозрение на септический синдром.

Значения ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл находятся в «серой зоне», в которой диагноз сепсиса поставить с уверенностью не представляется возможным. В этих случаях рекомендуется повторить измерение через 6-24 часа, чтобы поставить точный диагноз. Уровень ПКТ выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением. Концентрация более 10 нг/мл наблюдается исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.

Во время сепсиса наблюдается достоверное повышение ПКТ в плазме, в особенности в первые дни тяжелого сепсиса и септического шока. У пациентов, у которых синдром системного воспалительного ответа (ССВО) обусловлен не бактериальной и не грибковой инфекцией, как правило, уровень ПКТ в нижней области (менее 1 нг/мл). В ранней фазе после множественной травмы или обширной операции, после тяжелых ожогов, а также у новорожденных уровень ПКТ может быть повышен независимо от инфекционного процесса. Возврат к нормальным значениям происходит обычно быстро, повторное повышение ПКТ в этих случаях можно расценивать как развитие септического эпизода. Вирусные инфекции, бактериальная интервенция, местные инфекции, аллергические состояния, аутоиммунные заболевания и отторжение трансплантата обычно не приводят к заметному повышению концентрации ПКТ (значение менее 0,5 нг/мл).

По мнению М. Л. Бакрадзе и соавт. (2013), бактериальная инфекция маловероятна при уровне СРБ менее 30 мг/л и ПКТ менее 2,0 нг/мл. Имеют значение и показатели лейкоцитоза. У 29% больных с типичной пневмонией лейкоцитоз не превышал $15 \times 10^9/\text{л}$, что не отличается от показателей многих детей с ОРВИ, бронхитом и крупом. Лейкоцитоз $20 \times 10^9/\text{л}$ и более, СРБ выше 30 мг/л и ПКТ более 2 нг/л позволяет думать о наличии бактериальной инфекции при ЛБОИ (лихорадка без очага инфекции) и своевременно назначить антибактериальную терапию.

**Контрольные диапазоны концентраций ПКТ
и интерпретация уровня ПКТ в сыворотке и плазме**

Нормальное значение: < 0,05 нг/мл Здоровый человек (возраст ≥ 3 дней жизни; нормальное значение для новорожденных в возрасте 0-48 часов)	Нормальный уровень ПКТ. Отсутствие системной воспалительной реакции
ПКТ < 0,5 нг/мл Измеряемая, но незначительная концентрация ПКТ	Незначительная или недостоверная системная воспалительная реакция. Локальное воспаление или локальная инфекция возможны
ПКТ $\geq 0,5$, но < 2,0 нг/мл Системная воспалительная реакция достоверная, но умеренной степени. Инфекция возможна, но известно большое число состояний, также индуцирующих ПКТ (тяжелая травма, обширная операция, кардиогенный шок)	При доказанной инфекции: диагноз сепсиса положительный. Рекомендованы дальнейшие определения уровня ПКТ (6-24 часа)
ПКТ ≥ 2, но < 10 нг/мл Тяжелая системная воспалительная реакция, вероятнее всего вследствие инфекции (сепсис), если неизвестны никакие другие причины	Высокий риск развития органной недостаточности. При продолжительном повышенном значении (более 4 дней) провести оценку проводимой терапии сепсиса. Неблагоприятное течение. Рекомендовано ежедневное измерение уровня ПКТ
ПКТ ≥ 10 нг/мл Выраженная системная воспалительная реакция, практически исключительно вследствие тяжелого бактериального сепсиса или септического шока	Данный уровень ПКТ часто связан с органной недостаточностью. Большой риск летального исхода. Рекомендовано ежедневное измерение уровня ПКТ

Примечание: у новорожденных детей ПКТ может быть высоким и не связанным с SIRS-синдромом или септическим процессом. Таковы особенности этого возрастного периода.

ПРЕСЕПСИН

Этот новый биомаркер сепсиса представляет собой циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе бактерий и грибов. Впервые он был описан в 2005 г. исследователями из университета Иватэ, Японии. Молекулярная масса пресеписина (ПСП) – 13 КДа. Многократно показано, что циркулирующие уровни ПСП повышаются при развитии системных инфекций и сепсиса при бактериальной и грибковой инфекциях. ПСП имеет 100 % чувствительность к инфекциям.

Средний уровень у здоровых индивидов – 190,0 пг/мл.

Диагностические уровни ПСП (пг/мл):

норма – $294,2 \pm 121,4$,

ССВО – $333,5 \pm 130,6$,

локальная инфекция – $721 \pm 61,3$,

сепсис – $817,9 \pm 572,7$,

тяжелый сепсис – 1992,9-1509,2 (Вельков В.В. ЗАО «Диакон», Пущино).

На вирусы ПСП не изменяется. Есть параллелизм между ПКТ и ПСП и восстановлением до нормальных показателей при улучшении клинических данных (Т, пульс, дыхание). Отмечается прямая взаимосвязь между уровнем ПСП и шкалами тяжести состояния АРАСНЕ и Глазго.

ФОСФАТАЗА КИСЛАЯ ОБЩАЯ

Фосфатаза кислая общая представлена тремя разновидностями изоферментов, отдельные из которых в большом количестве содержатся в предстательной железе (простатический изофермент), в печени, эритроцитах, а также в тромбоцитах, почках, селезенке. Активность кислой фосфатазы простаты не выявляется в крови до наступления половой зрелости.

Показатели нормы у взрослых – 0,05-0,13 ммоль/мл, 2,20-10,50 U/L. У мужчин – ниже 4,6/70 U/L, у женщин – ниже 3,70, у детей младше 14 лет – ниже 20,00, 15-16 лет – ниже 14,00 U/L.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
67-167 нмоль/л или до 10 МЕ	Повышено	Рак предстательной железы, массаж простаты, цистоскопия, катетеризация, ректальное исследование.
	Незначительно повышено	Простатит, остеосаркома, рак легкого, гиперпаратиреоз, болезнь Гоше

ФОСФАТАЗА ЩЕЛОЧНАЯ

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты. Присутствует во всех органах человека, высокая активность определяется в печени, остеобластах, плаценте и кишечном эпителии. Каждая из этих тканей содержит специфичные изоферменты ЩФ. Патологическое повышение активности ЩФ наблюдается чаще всего при холестазах и при некоторых заболеваниях костей. Физиологическое повышение активности наблюдается при беременности (за счет плацентарной формы фермента), в детском возрасте (за счет костного изофермента). Снижение активности фермента выявляется при гипопаратиреидизме, хроническом облучении, диализе и нарушениях питания. Не рекомендуется измерять активность фермента в пробах с гемолизом.

Референсные значения: взрослые > 18 лет – 20-120 ЕД/л.

Причины повышения активности ЩФ плазмы:

Физиологические:

- беременность (последний триместр);
- детский возраст;
- менопауза.

Патологические:

Превышение верхней границы нормы не менее чем в 5 раз:

- опухоли кости;
- почечная остео дистрофия;
- первичный гиперпаратиреоз с вовлечением кости;
- заживающие переломы;
- остеомиелит;
- объемные поражения печени (опухоль, абсцесс);
- инфильтративное заболевание печени;
- гепатит;
- воспалительное заболевание желудка.

Превышение верхней границы нормы более чем в 5 раз:

- болезнь Педжета;
- остеомалация и рахит;
- холестаз;
- цирроз.

Снижение: алиментарная, у новорожденных, начальная стадия рахита, остеомалация, гиперпаратиреозидизм, гиперинсулинизм, микседема.

ФОСФОЛИПИДЫ

В плазме крови практически здоровых людей на долю фосфолипидов (ФЛ) приходится около 1/3 общего содержания липидов. Они входят в состав липопротеинов. Более 90 % плазменных ФЛ печеночного происхождения включены в состав липопротеинов. ФЛ обнаруживаются и в хиломикронах.

Показатели нормы содержания ФЛ составляют:

у новорожденных – 0,75-1,70 г/л;

у детей до года – 1,0 – 2,75 г/л;

у детей старше года – 1,8 – 2,95 г/л;

у взрослых – 1,25 – 2,75 г/л.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1,9-4,65 ммоль/л	Снижено	Гипертиреоз
	Повышено	Сахарный диабет, «застойная печень», печеночная недостаточность, нефротический синдром

ХОЛИНЭСТЕРАЗА (АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗА)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
45-95 мкмоль/л (160-340 мкмоль/л, 3714-11513 МЕ)	Снижено	Снижение белковосинтетической функции печени, применение миорелаксантов, цитостатиков, эстрогенов, беременность, эссенциальная гипохолинэстераземия, коллагенозы, ревматизм, рахит, кахексия, острые гепатиты, опухоли печени
	Повышено	Гипертоническая болезнь, сахарный диабет, столбняк, хорей, тяжелые нефропатии, маниакально-депрессивный психоз, неврозы, язвенная болезнь

ЦЕРУЛОПЛАЗМИН

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0,15-0,6 г/л	Снижено	Наследственный дефицит (гепатоцеребральная дистрофия), нефротический синдром, шизофрения, период новорожденности
	Повышено	Активный воспалительный процесс, меланома, опухоли, заболевания печени, лейкозы, ревматизм, туберкулез, сифилис, беременность

γ-ГЛУТАМИЛТРАНСФЕРАЗА

(гаммаглутамилтранспептидаза, ГГТ)

γ-глутамилтрансфераза (гаммаглутамилтранспептидаза, ГГТ) – фермент, катализирующий перенос γ-глутамила на аминокислоту или пептид, или на другую молекулу. При участии ГГТ происходит транспорт аминокислот через клеточную мембрану. Так, например, с помощью ГГТ происходит реабсорбция аминокислот из первичной мочи. Биологическая роль фермента также связана с регуляцией уровня глутатиона в тканях. ГГТ содержится в основном в мембране клеток, обладающих высокой секреторной или адсорбционной способностью: эпителии желчных путей, печеночных канальцев, проксимальных канальцев нефрона, панкреатической экзокринной ткани и выводных протоках, ворсинчатых клетках тонкой кишки. Активность фермента в плазме крови здоровых людей по сравнению с тканями невелика.

Наиболее частая причина повышения активности ГГТ в плазме (сыворотке) крови – патология печени. Слабое токсическое воздействие на печень, прием алкоголя и лекарственных препаратов сопровождаются умеренным увеличением активности ГГТ. Более выраженное увеличение активности фермента связано с внепеченочной или внутripеченочной обструкцией, метастазами опухоли в печень. При отсутствии желтухи определение ГГТ является более чувствительным диагностическим тестом, чем определение активности ЩФ или 5-нуклеотидазы. При устранении холестаза активность ГГТ нормализуется быстрее, чем других ферментов. Активность ГГТ повышается при приеме значительной дозы алкоголя, а также у больных алкоголизмом.

Определение ГГТ является чувствительным тестом для определения гепатотоксичности веществ. Наркотики, многие лекарственные препараты

вызывают повышение активности ГГТ в плазме крови. Среди них индукторы микросомального окисления (бензодиазепины и др.), антикоагулянты гидроксикумаринового ряда, противосудорожные препараты, стрептокиназа, нестероидные противовоспалительные препараты.

Снижение активности ГГТ может встречаться при беременности, особенно в первые ее недели. В плазме крови новорожденных активность ГГТ в 8-10 раз выше, чем у взрослых, затем снижается до 20-50 % активности ГГТ у взрослых и остается такой до периода полового созревания. Снижение активности ГГТ при циррозе печени является надежным прогностическим признаком декомпенсации.

Большое клиничко-диагностическое значение для дифференциальной диагностики заболеваний головного мозга имеет определение активности ГГТ в спинномозговой жидкости. Активность ГГТ в моче выше, чем в крови. ГГТ мочи имеет почечное происхождение, поэтому исследование активности ГГТ в моче может быть полезно для оценки медикаментозной терапии при заболеваниях почек, а также при оценке нефротоксичности лекарственных препаратов.

Причины повышения активности γ -глутамилтрансферазы плазмы:

Превышение верхнего предела нормы менее чем в 10 раз:

- хронический гепатит;
- компенсированный цирроз печени;
- нефропатии в период обострения;
- инфаркт миокарда в период репарации;
- алкоголизм;
- прием алкоголя, наркотиков;
- прием лекарственных препаратов (барбитураты, фенитоин, ацетаминофен, стрептокиназа, антикоагулянты гидроксикумаринового ряда, противосудорожные препараты и др.)

Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:

- вирусный гепатит;
- метастазы опухоли в печень;
- острый панкреатит;
- обтурационная желтуха.

Референсные значения

	Сыворотка
Мужчины	< 55 ЕД/л
Женщины	< 40 ЕД/л

6. ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

СВЕРТЫВАЮЩИЙ КАСКАД КРОВИ

Последовательность событий, которые ведут к формированию стабильного фибринового сгустка и прекращению кровотечения из поврежденного сосуда, показана на рисунке 5.1.

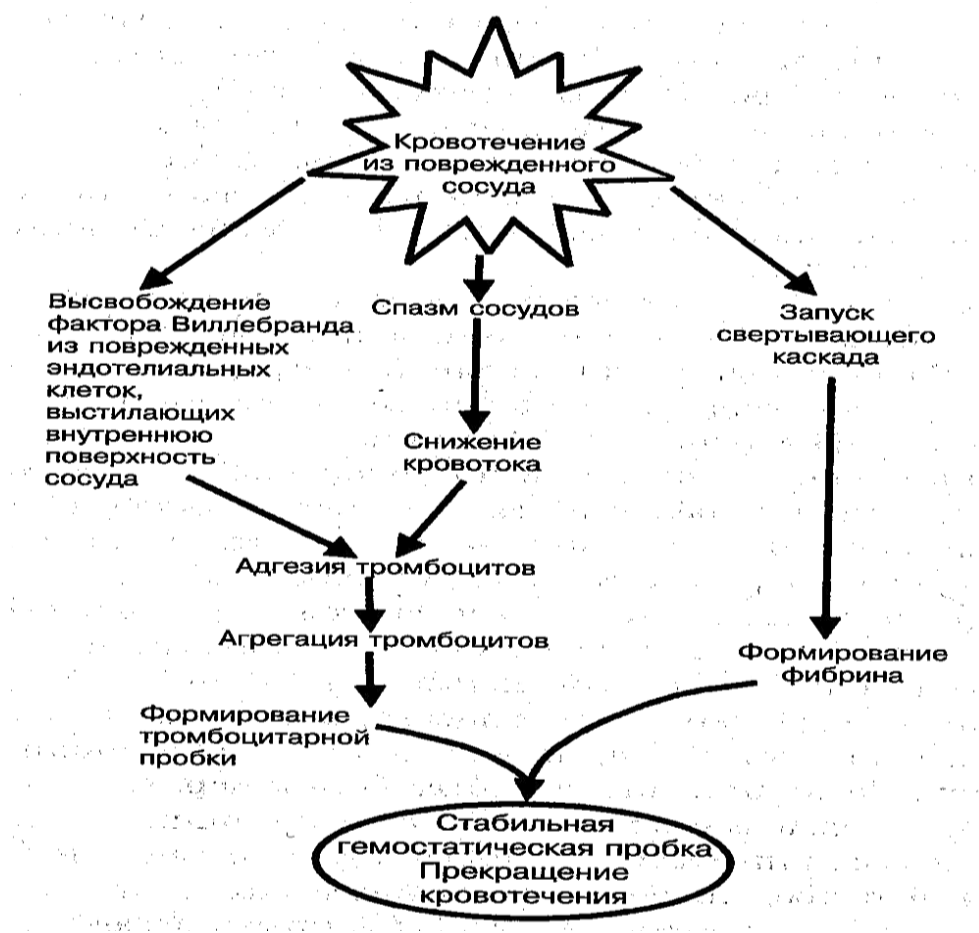


Рис. 5.1. Упрощенная современная схема свертывающего каскада крови

Снижение кровотока в поврежденном участке уменьшает кровопотерю. Повреждение сосуда также вызывает два важных физиологических ответа: первый – адгезия и агрегация кровяных пластинок с формированием пробки из них, второй – запуск так называемого свертывающего каскада, который заканчивается образованием белка фибрина. Нити фибрина формируются вокруг и между агрегатами тромбоцитов, делая устойчивой образовавшуюся тромбоцитарную пробку.

ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ, ИХ СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ

Тромбоциты происходят из стволовой клетки костного мозга. Часть стволовых клеток постепенно превращается внутри костного мозга в мегакариоциты. Тромбоциты образуются из цитоплазмы этих клеток. Находясь в костном мозге, они отделяются от зрелых мегакариоцитов, а затем выходят в кровь. Каждый мегакариоцит дает начало примерно 4000 кровяных пластинок. Продолжительность их жизни около 10 дней, так что необходимо их постоянное обновление.

Имея диаметр 1-2 мкм, кровяные пластинки намного меньше других форменных элементов. Как и эритроциты, они не имеют ядер. Главная функция пластинок – сформировать пробку, чтобы закрыть отверстие, появившееся в стенке сосуда в результате его повреждения. Первый этап этого процесса – адгезия (прилипание) пластинок к поврежденной сосудистой стенке. Это прилипание облегчается фактором Виллебранда, который высвобождается из разрушенных эндотелиальных клеток, выстилающих сосуд изнутри. Адгезивные белки, имеющиеся на поверхности пластинок, связываются с фактором Виллебранда, который в свою очередь связан с белками на поверхности поврежденных эндотелиальных клеток. Вслед за адгезией тромбоциты выделяют много веществ, влияющих на свертывающий каскад и дальнейшее функционирование пластинок. Среди них есть вещества, которые заставляют тромбоциты приклеиваться друг к другу и увеличиваться в размерах. Этот процесс называется агрегацией и продолжается, пока масса склеившихся тромбоцитов не станет достаточной, чтобы закрыть дефект в сосудистой стенке.

СВЕРТЫВАЮЩИЕ ФАКТОРЫ КРОВИ

В процессе агрегации тромбоцитов у стенки сосуда, благодаря работе свертывающего каскада, образуется фибрин. Это серия реакций, в которой белки, находящиеся в плазме и называемые *факторами*, последовательно активируются. Каждый активированный фактор вызывает активацию следующего, и так до конца каскада, конечным продуктом которого является фибрин. Все реакции ферментативные. В своем неактивном состоянии факторы являются проферментами (т.е. не могут участвовать в реакции). Каждая реакция каскада превращает профермент в соответствующий

щий фермент. Часть факторов не являются проферментами/ферментами, некоторые из них вещества, которые помогают протеканию ферментативной реакции (коферменты или кофакторы). Было идентифицировано 13 факторов, обозначенных по договоренности римскими цифрами по порядку, в котором они были открыты. Фактор VI теперь не считают самостоятельно существующим.

Каскад состоит из внешнего и внутреннего путей, которые вместе приводят к активации фактора X. Путь от активированного фактора X к образованию фибрина называют общим путем.

Внутренний путь начинает работать, когда фактор XII активируется путем контакта со структурным белком коллагеном, выделившимся в результате нарушения целостности сосудистой стенки. Активированный фактор XII далее активирует фактор XI, который в свою очередь активирует фактор X. Для протекания этой последней реакции необходимы кофакторы – фактор VIII (антигемофильный) и фактор IV (кальций). Внешний путь запускается фактором III. Это вещество называется тромбопластином, находится в большинстве тканей и высвобождается в кровь при их повреждении. Фактор III активирует фактор VII, который в свою очередь активирует фактор IX. В конце общего пути активированный фактор X активирует фактор II (протромбин), который превращается в активный тромбин, конвертирующий фибриноген в фибрин. Фактор V является кофактором, нужным для превращения протромбина в тромбин.

Большинство факторов, включая фибриноген, протромбин и факторы V, VII, IX, X, XI и XII, синтезируются в печени и выходят из нее в кровь в неактивной форме. Синтез факторов II, VII, IX и X в первую очередь зависит от витамина K. Источниками последнего служат пища и обитающие в кишечнике бактерии, синтезирующие витамин K.

Образование фибрина, таким образом, зависит от адекватной концентрации всех свертывающих факторов (табл. 5.1), что в свою очередь обусловлено:

- нормальной функцией печени;
- адекватным поступлением витамина K с пищей;
- нормальной флорой желудочно-кишечного тракта;
- нормальным всасыванием витамина K.

Свертывающие факторы крови

Фактор	Другое название	Примечание
I	Фибриноген	Гликопротеин, предшественник фибрина, синтезируемый в печени
II	Протромбин	Профермент, синтезируемый в печени
III	Тканевый тромбопластин	Липопротеин, имеющийся во многих тканях; запускает внешний путь свертывания
IV	Кальций	Неорганический ион; кофактор
V	Лабильный фактор	Белок, кофактор, синтезируемый в печени
VI	Полагают несуществующим	
VII	Проконвертин	Профермент, синтезируемый в печени
VIII	Антигемофильный фактор	Белок, кофактор
IX	Фактор Кристмаса	Профермент, синтезируемый в печени
X	Фактор Стюарта	Профермент, синтезируемый в печени
XI	Плазменный предшественник тромбопластина	Профермент
XII	Фактор Хагемана	Профермент
XIII	Фибринстабилизирующий фактор	Профермент

ТЕСТЫ ДЛЯ АНАЛИЗА СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Существует несколько подходов к лабораторному обследованию системы гемостаза. Первый из них предполагает выбор лабораторных тестов на основании алгоритма дифференциальной диагностики геморрагического синдрома. Второй путь – исследование коагулограммы как интегрального теста, включающего, как правило, фиксированный набор лабораторных исследований различных звеньев системы гемостаза. Получение коагулограммы с заданным количеством лабораторных тестов имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществом является возможность комплексной, одномоментной оценки всех звеньев гемостаза, противосвертывающей системы, системы фибринолиза и тестов на ДВС-синдром. Недостаток заключается в трудоемкости, высокой стоимости исследования с получением зачастую излишней информации.

При лабораторных исследованиях гемостаза следует:

- 1) забирать кровь с минимальным использованием жгута, недопустимо взятие крови шприцем или из подключичного катетера;

2) соблюдать этапность: первый этап – скрининговые тесты, второй – пробы, позволяющие уточнить диагноз;

3) проводить повторное обследование для подтверждения результата в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза;

4) интерпретировать результаты с учетом возможного влияния принимаемых лекарственных средств и других воздействий.

При исследованиях системы гемостаза предпочтительно использование производительных и высокоточных (по сравнению с мануальными определениями) коагулометров и агрегометров, а также стандартизованных расходных материалов.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

Время кровотечения. Это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно фиксируется посредством промокания раны фильтровальной бумагой или колориметрически по цвету жидкости, куда поступает вытекающая из пальца кровь. В норме время кровотечения составляет 3-10 мин.

Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой, но не выявляет всех тромбоцитарных нарушений. Этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатии различного генеза, болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки. Метод мало поддается стандартизации и подвержен большому влиянию внешних факторов (глубина прокола кожи, температура конечности, уровень артериального давления). Не должен использоваться для предоперационного планового скрининга.

Подсчет количества тромбоцитов производится с помощью гематологического анализатора или в мазке периферической крови.

Исследование агрегации тромбоцитов как оценка их функциональной активности. Для исследования используют физиологические индукторы агрегации тромбоцитов: тромбин, адреналин, АДФ, коллаген; или специальные индукторы, такие как ристомин.

Наиболее часто изучают АДФ-, адреналин-, коллаген- и ристомин-индуцированную агрегацию тромбоцитов с графической регистрацией процесса на агрегометре. Основными параметрами агрегатограммы являются степень агрегации (в процентах) и время агрегации (в минутах). По-

вышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, тромбозов, атеросклероза, васкулитов, возможно при беременности. Снижение агрегационной активности тромбоцитов наблюдают при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях, при лечении антиагрегантами.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛАЗМЕННО-КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Термин «частичный тромбопластин» означает, что реактив содержит только фосфолипиды, в нем нет тканевого фактора. Метод используется как тест для оценки внутреннего механизма свертывания крови, прежде всего скрининга на дефицит факторов VIII или IX (гемофилия А и В), волчаночного антикоагулянта и слежения за антикоагулянтным действием гепаринов. Каждая лаборатория определяет свой нормальный диапазон АЧТВ с учетом используемых реактивов.

Укорочение АЧТВ (активация внутреннего механизма свертывания) обнаруживают при тромбозах, тромбоэмболиях, ДВС-синдроме (гиперкоагуляционная фаза), иногда при нормально протекающей беременности.

Удлинение АЧТВ имеет место при большом спектре патологических состояний. Прежде всего это дефицит факторов внутреннего пути свертывания: VIII (гемофилия А), IX (гемофилия В), XI, XII при нормальных результатах протромбинового теста; дефицит факторов II, V, X в случае сопутствующей гипокоагуляции в протромбиновом тесте; дефицит фактора Виллебранда, терапия обычным, нефракционированным гепарином, лечение антикоагулянтами непрямого действия, ДВС-синдром (потребление факторов свертывания в фазу гипокоагуляции), переливания реополиглюкина, препаратов гидроксиэтилкрахмала (инфукол, валекам, HES), наличие волчаночного антикоагулянта, мутация фактора IX, дефекты при получении крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

Протромбиновое время (по Квику). Протромбиновое время (ПТВ) – тест для оценки внешнего механизма свертывания крови. ПТВ обычно используется для определения активности фактора VII, контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами, при скрининге системы гемостаза, а также для количественной оценки фибриногена в автоматических коагулометрах.

Каждая лаборатория определяет свой нормальный диапазон ПТВ с учетом используемых реактивов.

Укорочение ПТВ свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания – при ДВС-синдроме, в последние недели беременности, при приеме пероральных контрацептивов, лечении концентратами факторов протромбинового комплекса (Фейба), НовоСевен и др.

Удлинение ПТВ имеет место при дефиците или аномалии факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II), в случаях приема антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), при болезнях печени и желчевыводящей системы, лечении нефракционированным гепарином (тест реагирует лишь на сравнительно высокие концентрации антикоагулянта, примерно от 0,5 МЕ/мл крови и выше), ДВС-синдроме (потребление факторов свертывания в переходную фазу и фазу гипокоагуляции), на фоне переливаний реополиглюкина, препаратов гидроксиэтилкрахмала (инфукол, валекам), при наличии в крови волчаночного антикоагулянта (возможно), дефектах взятия крови для исследования (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

МНО (Международное нормализованное отношение), английская аббревиатура – INR (International Normalized Ratio) – дополнительный способ представления результатов протромбинового теста. Рекомендован комитетом экспертов ВОЗ и другими международными организациями по стандартизации в гематологии для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами.

МНО – это отношение ПТВ пациента к ПТВ нормальной плазмы в степени международного индекса чувствительности (МИЧ). МИЧ – коррекционный фактор, специфичный для каждой партии реактивов, рассчитанный на основании стандартов ВОЗ для тромбопластина.

МНО – математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация ПТВ, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. МНО и протромбин по Квику коррелируют отрицательно: снижение протромбина по Квику соответствует повышению МНО.

В норме МНО приближается к 1. Терапевтический диапазон МНО 2-3 на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами обеспечивает профилактику тромбоза без увеличения риска кровотечения.

В настоящее время все большее распространение получает способ измерения МНО в амбулаторных условиях (на дому самим пациентом) с помощью так называемых экспресс-коагулометров: «Коагучек Экс Эс» /

«CoaguChek XS», «Коагучек Экс Эс Плюс» / «CoaguChek XS Plus» и «Ин Рацио 2» / «INRatio2».

Тромбиновое время (ТВ) – третий по значимости базисный коагуляционный тест. Характеризует конечный этап процесса свертывания – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. На него влияет концентрация фибриногена в плазме и наличие продуктов деградации фибрина. Референсные значения ТВ: 18-24 с.

Укорочение ТВ характерно для гиперфибриногенемии (фибриноген 6,0 г/л и выше), начальной (гиперкоагуляционной) фазы острого и подострого ДВС-синдрома.

Удлинение ТВ имеет место при гепаринотерапии обычным гепарином (тест реагирует на сравнительно низкие концентрации антикоагулянта, приблизительно от 0,05 МЕ/мл крови), гипофибриногенемии (фибриноген ниже 1,0 г/л) в случаях развития острого ДВС-синдрома и при тромболитической терапии (стрептокиназа, актилизе и др.), несоблюдении правил забора крови (гемолиз, передозировка цитрата натрия, забор крови из гепаринизированного катетера).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИБРИНОГЕНА И ДРУГИХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Концентрация фибриногена в плазме

Количественное определение фибриногена по методу Клаусса является базисным тестом исследования гемостаза. Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIII. Фибриноген – острофазовый белок. Печень синтезирует 2-5 г фибриногена в день, время полувыведения фибриногена из крови составляет около 4 дней.

Концентрация его может превышать 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травме и тромбозе. К значительному росту фибриногена приводят заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, гемолитико-уремический синдром), коллагенозы (ревматоидный артрит, узелковый периартериит), пароксизмальная ночная гемоглобинурия, новообразования (рак легкого). Повышение уровня фибриногена в плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями предшествует развитию инфаркта миокарда и инсульта. Корреляция между уровнем фибриногена и развитием этих осложнений особенно четко прослеживается у пациентов

молодого и среднего возраста. Определение уровня фибриногена – наиболее чувствительный тест для выявления бессимптомных стадий заболевания периферических артериальных сосудов.

Нормальные значения фибриногена: 2,75-3,65 г/л.

Снижение концентрации фибриногена происходит при остром ДВС-синдроме, дисфибриногенемии.

Повышение концентрации фибриногена имеет место при инфекционных, воспалительных и аутоиммунных процессах, подостром и хроническом ДВС-синдроме, нормально протекающей беременности.

Исследование факторов свертывания проводят в случаях необъяснимого удлинения АЧТВ или ПТВ при дооперационном скрининге на основе модифицированных тестов АЧТВ или ПТВ с реактивом плазмы, имеющим дефицит исследуемого фактора. Оценку фактора XIII необходимо выполнять при наличии у пациента необъяснимых кровотечений при нормальных значениях АЧТВ и ПТВ. Нормальный диапазон для большинства факторов 70-130 %.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Протеин С – витамин К-зависимый гликопротеин плазмы. Синтезируется печенью в виде неактивного профермента, который под влиянием комплекса тромбин-тромбомодулин превращается в активную форму. Его определяют иммунохимическим, коагуляционным методами и методом с хромогенным субстратом. Протеин С инактивирует факторы Va и VIIa только в комплексе с протеином S, поэтому их содержание желательно оценивать в совокупности.

В норме уровень протеина С составляет от 70 до 130 %. Повышение его может иметь место во время беременности. Наследственный гомозиготный дефицит протеина С или аномалии протеина С приводят к массивному тромбозу (фульминантная пурпура) у новорожденных. Гетерозиготный дефицит протеина С предрасполагает к тромбозу. Приобретенное снижение активности фактора может иметь место при заболеваниях печени с нарушением ее функции, ДВС-синдроме, нефротическом синдроме, синдроме острой дыхательной недостаточности, менингококковом сепсисе, гемодиализе, лечении L-аспарагиназой, лечении непрямыми антикоагулянтами (дефицит витамина К), в послеродовом и послеоперационном периодах. Недостаточность протеина С может быть двух типов: низкая концентрация протеина и качественная (тип II), когда протеина достаточ-

но, но он неактивен или мало активен. Исследования показали, что резистентность к протеину С (неактивный протеин С) объясняется генетически обусловленным дефектом фактора V или фактора VIII свертывающей системы крови.

Протеин S (витамин-К-зависимый гликопротеид) является кофактором активированного протеина С. Определение протеина S возможно коагуляционным и иммунохимическим способами. Концентрация протеина S в норме составляет 20-25 нг/мл. Описаны случаи как функционального, так и количественного дефицита протеина S. Уменьшение содержания (активности) протеина S может быть врожденным (наследственным), а также приобретенным в результате заболевания печени с нарушением ее функции, ДВС-синдрома, нефротического синдрома, системной красной волчанки, лечения L-аспарагиназой, лечения непрямыми антикоагулянтами, приема эстрогенов (пероральных контрацептивов), беременности, в послеродовом периоде, из-за наличия аутоантител к протеину S. Снижение концентрации протеина S может наблюдаться при нефротическом синдроме вследствие его потерь

Антитромбин III. Для определения активности антитромбина III (АТ III) чаще всего используют метод с применением хромогенного субстрата. АТ III расщепляет субстрат, в результате образуется окрашенный продукт, количество которого зависит от исходной активности АТ III. Существуют также иммунохимические и коагуляционные методы.

Тест применяют для мониторинга лечения гепарином. Длительная гепаринотерапия может приводить к снижению активности АТ III в плазме. Лечение высокими дозами гепарина, особенно нефракционированного, приводит к транзиторному снижению АТ III по механизму потребления, особенно у больных с тяжелой патологией, при критических состояниях, ДВС-синдроме, сепсисе, злокачественных опухолях. У новорожденных содержание АТ III составляет около 50 % и достигает уровня взрослых к 6 месяцам.

Нормальный диапазон АТ III: 75-125 %.

Снижение содержания (активности) АТ III может быть врожденным (наследственным) дефицитом или аномалией (снижение активности или чувствительности к гепарину); приобретенным при заболеваниях печени (опухоли, цирроз, алкогольный гепатит), нефротическом синдроме (протеинурия выше 5 г/л), карциноме легких, ДВС-синдроме, множественных травмах, тяжелых родах, гестозах, приеме эстрогенов (пероральных контрацептивов), кортикостероидов, лечении L-аспарагиназой.

Увеличение содержания (активности) АТ III наблюдают во время менструации, при острых вирусных гепатитах, холестазе, приеме анаболических стероидов, лечении непрямыми антикоагулянтами.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Время лизиса эуглобулиновых сгустков

ХПа зависимый фибринолиз – важнейший базисный метод исследования системы фибринолиза. Он позволяет оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов образования плазминогена.

Метод заключается в определении времени спонтанного лизиса сгустка, образующегося из эуглобулиновой фракции бестромбоцитной плазмы при добавлении к ней раствора хлорида кальция.

Метод оценки эуглобулинового лизиса требует исходного наличия в плазме фибриногена. При отклонениях содержания фибриногена, а также при неполноценной полимеризации фибрина возможно получение ошибочных результатов.

Укорочение времени лизиса (активация фибринолиза) наблюдают при уменьшении концентрации фибриногена – гипо- и дисфибриногенемии; увеличение времени лизиса (угнетение фибринолиза) – при гиперфибриногенемии.

В связи с ориентировочным характером и недостаточной специфичностью в последнее время вместо теста спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка используют определение отдельных факторов фибринолиза, в первую очередь плазминогена.

Плазминоген и тканевой активатор плазминогена (ТАП). Определение количества плазминогена основано на гидролизе хромогенного субстрата. Тест используют для диагностики ДВС-синдрома и тромбофилий, выявления нарушений фибринолиза, контроля лечения фибринолитическими препаратами при тромбозах, тромбоэмболиях, инфарктах. Дефицит плазминогена – крайне редкое событие, чаще встречается дефицит тканевого активатора плазминогена (ТАП).

Дефицит ТАП является одним из потенциальных факторов риска тромбоза, хотя клинически это подтверждается не всегда. ТАП освобождается в кровоток из эндотелиальных клеток сосудистой стенки при стрессовых воздействиях на нее. В частности, в клинике используют манжеточную пробу (дозированное пережатие вен). Сначала определяют базовый уровень ТАП, потом на 10-15 мин на предплечье накладывают жгут или

раздувают манжетку, вызывающую венозный стаз, затем берут вторую порцию крови, в которой повторно определяют ТАП. Сравнивают результаты обеих проб. Определение ТАП проводят у больных с тромбофилией как часть панели тестов на выявление причины тромбофилии. Повышение ТАП после инфаркта миокарда рассматривают как неблагоприятный фактор риска повторных острых коронарных событий. Нарушение освобождения ТАП после венозного стаза описано у больных с тромбозами и патологией почек.

Увеличение содержания плазминогена и его активаторов возникает при панкреатите, панкреонекрозе, метастазирующем раке предстательной железы, яичников, метастазирующей меланоме, при операции на легких, предстательной, поджелудочной железе, гиперкатехоламинемии (стресс, тиреотоксикоз, гипертонический криз, введение адреналина), патологии беременности, терминальных и других состояниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, циррозе печени, метастатическом поражении печени.

Дефицит плазминогена и его активаторов может иметь место при рецидивирующих венозных тромбозах, системных васкулитах, сепсисе, нефротическом синдроме.

ТЕСТЫ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ПАРАКОАГУЛЯЦИИ)

D-димеры

D-димеры – специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Этот тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

Определение D-димеров проводится иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител, иммунодиффузии, методом турбодиметрии, латекс-агглютинации.

Во всех методах исследования применяются моноклональные антитела к эпитопам на D-димере, которые образуются при расщеплении нерастворимого фибрина плазмином. Этих эпитопов нет на фибриногене и растворимых фибрин-мономерных комплексах (РФМК), поэтому D-диме-

ры – показатель того, что в процессе фибринолиза расщепляется именно фибрин, а не фибриноген или фибрин-мономер. Поскольку эти антитела не взаимодействуют с фибриногеном, исследования могут проводиться как в плазме, так и в сыворотке. На определение D-димеров практически не влияет техника взятия крови, примесь тромбоцитов, не требуется использования ингибиторов для подавления других факторов.

Нормальное содержание D-димера: 33,5-727,5 нг/мл (менее 0,5 мкг/мл).

Повышение уровня D-димеров в крови происходит при венозных тромбозах, атеротромбозе, тромбоэмболии легочной артерии, ДВС-синдроме, ТЭЛА, диагностике осложнений беременности, мониторингования тромболитической терапии и других состояниях с повышенным образованием фибрина, после операций, особенно при большом операционном поле. D-димеры достаточно долго циркулируют в крови, время их полувыведения составляет более 24 ч. Повышение уровня D-димеров может персистировать в течение нескольких недель после острого тромбоза. D-димер – чувствительный, но неспецифический маркер тромбозов.

Методы обнаружения D-димера основаны на его взаимодействии с моноклональными антителами к специфическим эпитопам в D-доменах молекулы фибрина. Специфические антитела связываются с D-димерами, содержащими D-D ковалентные связи, но не вступают в реакцию с фибриногеном и растворимыми фибрин-мономерами. В настоящее время существует 7 различных методов определения D-димера – качественные и полуколичественные методы, в основе которых лежит реакция агглютинации, количественные методы – ИФА методы-«золотой стандарт». Сравнивать результаты разных методов определения D-димера нельзя, так как они отличаются по специфичности и чувствительности, отсутствует международный референсный стандарт, отсутствует стандартный калибратор.

D-димер при сепсисе. Проведено исследование 634 септических пациентов в отделении неотложной терапии с показателем степени тяжести по шкале APACHE, составлявшем 10 баллов, по шкале SOFA – 2 балла, медианные уровни СРБ составляли 96 (35-204) мг/мл, ПКТ – 0,36 (0,1-3,7) нг/мл.

Уровни D-димера при этом составляли 1612 (964-280) нг/мл. Важно то, что у выживших пациентов величина D-димера составляла 1475 (995-2657) против 2489 (1798-4573) нг/мл у невыживших. После многофакторного анализа выяснилось, что только уровни D-димера (по сравнению с СРБ и ПКТ) линейно связаны с повышением риска 28 дневной смертности.

Д-димер при пневмонии. Проведенные исследования у 314 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии с внебольничной пневмонией, показали, что 23,9 % пациентов имели исходный уровень Д-димера менее 500 нг/мл, при этом 81,3 % из них согласно значениям Pneumonia Severity Index относились к классам от 1 до III. Авторы исследования пришли к выводу о том, что исходные уровни Д-димера менее 500 нг/мл связаны с низкой смертностью (Turak O. et al., 2014). В другом исследовании у 147 больных с ВБП тяжелым течением Д-димер составил 2166 ± 1258 против 1630 ± 1197 мкг/мл с менее тяжелой формой заболевания. У невыживших пациентов Д-димер составлял 3025 ± 2105 против 1680 ± 1128 мкг/л. Следовательно, показатели Д-димера имеют прогностическое значение.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)

При активации свертывания крови (ДВС, тромбозы, тромбофилии) происходит расширение пула фибриногена, в результате чего увеличивается количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Качественное и количественное определение РФМК проводится с помощью ортофенантролинового теста. Гепаринотерапия с содержанием гепарина в плазме крови до 10 ед./мл не влияет на результаты теста.

Нормальные значения РФМК по ортофенантролиновому тесту – до 4,0 мг%.

Повышение РФМК возникает при активации внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии), возможно при лечении антикоагулянтами, физическом и психологическом стрессе, нормально протекающей беременности, в период новорожденности.

Протромбиновое время, АЧТВ и тромбиновое время (ТВ) дают возможность оценить способность крови образовывать фибрин с помощью свертывающего каскада. Во всех этих анализах измеряют время, необходимое для формирования сгустка фибрина в плазме крови, взятой от больного, после добавления в пробирку того или иного реактива, который запускает свертывающий каскад. Результаты выражают в секундах. В случае определения ПВ в плазму добавляют промышленно полученный тромбопластин (фактор III). Этот фактор запускает внешний путь. Определение ПВ – тест для проверки функционирования внешнего и общего пути. Дефицит любого фактора из этих двух путей (VII, X и V, протромбина и фиб-

риногена) проявится аномально долгим временем формирования сгустка (ПВ будет повышено).

Так же, добавляя инициатор внутреннего пути к плазме пациента, определяют АЧТВ и проверяют состояние внутреннего и общего путей свертывания крови. В этом случае удлинение АЧТВ указывает на дефицит одного или более факторов внутреннего или общего путей.

При проверке ТВ в плазму крови пациента добавляют тромбин. Это оценка функционального состояния финальной стадии общего пути – преобразования фибриногена в фибрин. Удлинение ТВ указывает на дефицит фактора I (фибриноген). Если ПВ, АЧТВ и ТВ нормальны, можно утверждать, что свертывающий каскад работает нормально.

Определение количества тромбоцитов, ПВ, АЧТВ и ТВ

Количество тромбоцитов – показатель, включенный в общий анализ крови.

Интерпретация результатов

Нормы:

количество тромбоцитов – $(150...400) \times 10^9/\text{л}$;

протромбиновое время – 10-14 с;

активированное частичное тромбопластиновое время – 30-40 с;

тромбиновое время – 14-16 с.

Критические значения:

количество тромбоцитов $< 40 \times 10^9/\text{л}$ или $> 1000 \times 10^9/\text{л}$;

протромбиновое время > 30 с;

активированное частичное тромбопластиновое время > 78 с.

Тромбоцитопения – снижение числа кровяных пластинок $< 150 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитоз – повышение количества пластинок $> 400 \times 10^9/\text{л}$.

Тромбоцитопения, которая встречается чаще, чем тромбоцитоз, может быть вызвана:

- снижением продукции кровяных пластинок в костном мозге;
- повышением скорости их разрушения или использования;
- повышением скорости их использования.

Снижение продукции пластинок в костном мозге проявляется тяжелой тромбоцитопенией (иногда $< 50 \times 10^9/\text{л}$) и является признаком апластической анемии, острого лейкоза, терапии цитостатиками или лучевой терапии. Мегалобластная анемия также связана со снижением образования

тромбоцитов, хотя не всегда резко выраженным. Уменьшением продукции тромбоцитов может проявляться вторичное распространение опухолей (метастазы) в костный мозг, так что тромбоцитопения иногда является признаком запущенного рака.

Самая частая причина усиленного разрушения пластинок – иммунная тромбоцитопеническая пурпура. Это относительно частое заболевание, обычно поражающее женщин молодого и среднего возраста, развивается из-за выработки антител против собственных тромбоцитов. Причина заболевания неизвестна. В большинстве случаев это состояние возникает у здоровых женщин, но может быть и осложнением какого-либо заболевания, например, системной красной волчанки, ВИЧ-инфекции, хронического лимфолейкоза. Антитела связываются с тромбоцитами, вызывая их преждевременное удаление и разрушение ретикулоэндотелиальной системой. При этом продолжительность жизни тромбоцитов сокращается до нескольких часов вместо нормальных 10 дней. Костный мозг не может справиться с нагрузкой, и выявляется тяжелая тромбоцитопения ($(10...50) \times 10^9/\text{л}$). Сходное нарушение может осложнять выздоровление после вакцинации и некоторые вирусные инфекции (ветряная оспа и паротит) у детей.

Повышенное потребление тромбоцитов (снижение содержания тромбоцитов) – признак диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови – осложнения многих серьезных заболеваний, включая тяжелые инфекции (сепсис), онкологические заболевания, тяжелые повреждения тканей при операциях и травмах, некоторые другие нарушения и переливания несовместимой крови. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание характеризуется аномальным свертыванием и образованием тромбов внутри сосудов. Результатом является резкое снижение числа тромбоцитов и истощение свертывающего каскада, которое у этих и без того тяжелобольных пациентов увеличивает риск серьезного (и даже фатального) кровотечения.

Многие часто используемые лекарственные препараты могут вызывать выработку антитромбоцитарных антител, что приводит к усиленному разрушению тромбоцитов. К ним относятся противовоспалительные средства, антибиотики и некоторые диуретики.

ПРИЧИНЫ ТРОМБОЦИТОЗА

Высокий тромбоцитоз – признак тяжелых злокачественных заболеваний костного мозга, которые характеризуются аномальной пролиферацией миелоидных стволовых клеток. Тромбоцитоз при так называемых миелопролиферативных нарушениях объясняется происхождением кровяных пластинок из мегакариоцитов, развивающихся из стволовых клеток. Миелопролиферативные заболевания, при которых можно ожидать появление тромбоцитоза: хронический миелолейкоз, полицитемия, эссенциальная тромбоцитопения.

Легкий или умеренный тромбоцитоз $((400...1000) \times 10^9/\text{л})$ – относительно частый феномен при острых состояниях. Увеличенное количество тромбоцитов отражает стимуляцию костного мозга, индуцируемую потерей крови, инфекцией или повреждением тканей. Такой тромбоцитоз называют вторичным, разграничивая его с описанным выше типом тромбоцитоза, развивающегося вследствие первичного поражения костного мозга.

Вторичный тромбоцитоз может сопровождать серьезные повреждения тканей в результате травмы или хирургического вмешательства, острые и хронические инфекции, злокачественные процессы, хроническое воспаление (например, ревматоидный артрит или болезнь Крона) и хроническую железодефицитную анемию. Особенно высокий показатель числа тромбоцитов наблюдается после удаления селезенки, в которой происходит секвестрация старых тромбоцитов.

ПОСЛЕДСТВИЯ ИЗМЕНЕНИЯ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ

Спонтанные кровотечения случаются, если количество тромбоцитов опускается ниже $50 \times 10^9/\text{л}$. Смертельное кровотечение почти неизбежно, если количество кровяных пластинок снижается до $5 \times 10^9/\text{л}$. Склонность к кровотечениям из-за дефицита тромбоцитов имеет тяжелые клинические проявления, включая меноррагии, легкое или спонтанное образование гематом, кровоточивость десен, носовые кровотечения, петехиальные кровоизлияния в кожу в виде сыпи. Следствием массивных кровоизлияний в ткани становится фиолетово-коричневый цвет кожи (экхимоз).

Тромбоцитоз несет с собой риск повышения свертываемости крови и проявляется тромбозами. На практике риск тромбоза становится реальным, если количество пластинок достигает $1000 \times 10^9/\text{л}$.

ПРОТРОМБИН

Протромбин – это белок, образующийся в клетках печени. Является важным фактором свертывания крови. Способен превращаться в тромбин, вызывающий свертывание крови и образование тромба за счет обусловленного его влиянием перехода фибриногена в фибрин.

В норме концентрация протромбина в плазме составляет 0,1-0,154 г/л (1,40-2,10 мкмоль/л). Уменьшение содержания протромбина в крови происходит при гиппротеинемии, нарушении синтетической функции печени и приводит к удлинению свертываемости крови.

Причины увеличения показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбопластинового времени

Увеличение любого из этих показателей указывает на дефицит одного или нескольких свертывающих факторов. Дефицит может быть наследственным или (чаще) приобретенным в результате заболевания. Гемофилия составляет 85 % наследственных дефектов свертывающей системы. Дефект находится в гене, кодирующем фактор VIII (антигемофильный фактор). Это кофактор, необходимый для активации фактора X фактором IXa. Генетический дефект проявляется недостатком или полным отсутствием фактора VIII и серьезно нарушает свертывание. При гемофилии внешний и общий пути свертывающего каскада не страдают, так что показатели ПВ и ТВ нормальны. Однако АЧТВ – показатель, отражающий состояние внутреннего пути, увеличен. Гемофилия В (болезнь Кристмаса) – реже встречающийся, но также неблагоприятный дефект свертывающего каскада с дефицитом фактора IX, что вызывает удлинение АЧТВ.

Так как многие факторы синтезируются в печени, многофакторный дефицит свертывания является одним из признаков заболевания печени (острый или хронический гепатиты, цирроз). При тяжелых заболеваниях печени показатели ПВ, АЧТВ и ТВ могут быть увеличены, хотя увеличение ТВ встречается относительно реже. Из всех трех показателей ПВ является наиболее чувствительным маркером поражения печени и используется в повседневной практике как тест для определения ее функции.

Образование некоторых факторов внешнего и внутреннего путей каскада свертывания крови зависит от витамина К, так что его дефицит связан с увеличением как ПВ, так и АЧТВ. Новорожденные, у которых часто наблюдается дефицит витамина К и поэтому высок риск кровотечений, должны получать этот витамин профилактически. У взрослых дефицит витамина К обычно возникает в результате нарушенного всасывания из же-

лудочно-кишечного тракта. Заболевания, которые могут вызвать плохое всасывание витамина К, включают обструкцию желчных путей (желчные камни, рак головки поджелудочной железы, панкреатиты). Дефицит витамина К в пище встречается и при неправильном питании. Применение антибиотиков также вызывает дефицит этого витамина, так как они нарушают баланс нормальной кишечной флоры и образование витамина К бактериями. Независимо от причины дефицит витамина К приводит к увеличению ПВ и АЧТВ. Показатель ТВ при этом остается в пределах нормы.

Усиленное расходование и поэтому дефицит некоторых свертывающих факторов – признак ДВС. Показатели ПВ, АЧТВ и ТВ повышены, особенно выражено увеличение ТВ.

Свертывающие факторы плохо сохраняются в донорской крови, так что больные при массивных переливаниях крови (например, заместительных) подвергаются риску кровотечения, так как консервированная кровь, которую переливают, относительно бедна свертывающими факторами. После массивных гемотрансфузий у больных может обнаруживаться увеличение показателей ПВ, АЧТВ и ТВ.

Последствия увеличения показателей протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени

Повышение любого или всех этих показателей указывает на дефицит свертывающих факторов и, таким образом, на склонность к кровотечению.

АНТИТРОМБИН III

Антитромбин III (гликопротеин) образуется в печени и клетках сосудов, участвует в торможении процесса свертывания крови, АТ III ингибирует тромбин, подавляет активные факторы свертывания IXa, Xa, XIa, XIIa, калликреин, урокиназу и плазмин. В присутствии гепарина скорость связывания тромбина с АТ III значительно увеличивается (поэтому при введении нативной плазмы, богатой АТ III, необходимо назначение гепарина для купирования ДВС-синдрома). Снижение уровня АТ III может быть результатом нарушения его синтеза в печени или быстрого потребления при введении гепарина в больших дозах либо при массивном образовании тромбина.

У детей младше месяца **норма** составляет 40-80 %, от 1 месяца до 16 лет – 80-120 % или 200-500 мг/л.

Характеристика: определяют время свертывания препарата фибриногена тромбином, инкубированном с дефибринированной плазмой больного.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
80-110 %	Снижено	Врожденный дефицит антитромбина III, синдром потребления при ДВС-синдромах, тромбозах. Нефротический синдром с протеинурией. Прием противозачаточных средств. Длительный прием ГК. Лечение аспарагиназой. Применение больших доз гепарина
	Повышено	Хронический ДВС-синдром – накопление патологических антитромбинов (ПДФ). Холестаз. Вирусный гепатит

АУТОКОАГУЛЯЦИОННЫЙ ТЕСТ

Характеристика: исследование времени рекальцификации в 10 пробирках при добавлении к плазме аутогемолизата (аутофосфолипидной активности). Отражает нарастание и инактивацию естественными антикоагулянтами на основании времени рекальцификации в каждой пробирке.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Восходящая часть кривой – динамика нарастания и максимальная активность тромбопластина и тромбина. Нисходящая часть кривой – активность антитромбинов	Снижение параметров восходящей части	Дефицит факторов свертывания, гепаринизация
	Крутой наклон нисходящей части кривой	Повышение активности антитромбинов (повышение уровня продуктов деградации фибрина, антитромбина III и др.)

ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПО ЛИ-УАЙТУ

Характеристика: измерение времени свертывания цельной крови. Метод низкочувствителен, малостандартизирован и устарел.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
5-10 мин	Повышено	Глубокий дефицит факторов свертывания крови, некоторые тромбоцитопатии, гепаринизация, прием не прямых антикоагулянтов, ДВС-синдром
	Снижено	Артефакт, гиперкоагуляция (ДВС-синдром, тромбоз)

ВРЕМЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПО СУХАРЕВУ

В норме: 2-5 минут.

Удлинение времени свертывания:

- значительный дефицит плазменных факторов (IX, VIII, XII, I факторов, входящих в протромбиновый комплекс);
- наследственные коагулопатии;
- нарушения образования фибриногена;
- заболевания печени;
- лечение гепарином.

Укорочение времени свертывания:

- гиперкоагуляция после массивных кровотечений, в послеоперационном и послеродовом периодах;
- I стадия (гиперкоагуляционная) ДВС-синдрома, побочное действие синтетических контрацептивов.

ПОТРЕБЛЕНИЕ ПРОТРОМБИНА

Характеристика: исследование протромбинового времени сыворотки крови больного и соотнесение с протромбиновым временем плазмы донора. Малочувствительный устаревший тест.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
52 %	Снижено	Тяжелые формы гемофилии А и В, дефицит X-, V- и II-факторов, гепаринизация

Протромбиновое время (одностадийный метод по Quick)

Характеристика: время свертывания рекальцифицированной плазмы при добавлении тромбопластина. Выявляет патологию во внешнем пути и в конечной фазе свертывания. У взрослых норма – 11-15 с, у новорожденных – выше на 2-3 с, у недоношенных – на 3-5 с. На 3-4-й день соответствует показателям взрослого.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
12-15 с	Повышено	Заболевания печени. Дефицит витамина К. ДВС-синдром, фибринолиз. Повышение уровня антитромбина. Рак головки панкреас. Геморрагическая болезнь новорожденного. Дефицит IX фактора. Эритроцитоз
	Снижено	Гиперкоагуляция при ДВС-синдромах, тромбозах

Протромбиновое время (тромбопластиновое время, протромбиновый индекс)

Характеристика: соотношение протромбинового времени у больного и донора (протромбиновый индекс – ПИ). Используется для контроля за терапией антикоагулянтами непрямого действия. В норме протромбиновое время составляет 12-20 с (в зависимости от активности тромбопластина), протромбиновый индекс 90-105 %.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
85-100 %	Снижено	Тромбоз. Коагулопатия потребления. Гиперфибринолиз. Заболевания печени. Повышение фактора VII (травма, некроз). Повышение свертываемости крови у женщин в период родов
	Повышено	Врожденный дефицит факторов II, V, VII, X. Длительные поражения печени. ДВС-синдром. Гипофибриногенемия. Дефицит витамина К. Лечение антикоагулянтами

РЕТРАКЦИЯ КРОВЯНОГО СГУСТКА

Характеристика: измерение объема сыворотки через час после образования сгустка – косвенное исследование тромбоцитарного гемостаза.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
48-64 %	Снижено	Тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гиперэритроцитоз
	Повышено	Гипофибриногенемия, анемия

Тромбиновое время

Характеристика: время свертывания цитратной плазмы при добавлении тромбина. Показатель перехода фибриногена в фибрин. Выявление патологии конечного этапа свертывания.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
15-18 с	Повышено	Гипофибриногенемия, гепаринизация, повышение уровня продуктов паракоагуляции
	Снижено	Гиперфибриногенемия, парапротеинемия

В клинике определение ТВ чаще всего необходимо при контроле за гепаринизацией, за фибринолитической терапией, диагностике афибриногенемии и дисфибриногенемии. При проведении гепаринотерапии ТВ должно увеличиться в 2-3 раза. Проведение исследования рекомендуется проводить каждые 4 часа.

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА

Характеристика: влияние фактора Виллебранда плазмы больного на ристомидин-агрегацию отмытых тромбоцитов здорового донора.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Определяется по кривой разведения	Снижение активности	Болезнь Виллебранда
	Повышение активности	Повреждение сосудистой стенки – сепсис, васкулиты

ФИБРИНОГЕН

Характеристика: фибриноген (фактор 1) – белок, синтезируемый печенью. В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора XIIIa может превращаться в нерастворимый фибрин.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
2,0-4,0 г/л (200-400 мг/дл)	Снижено	Врожденный дефицит фибриногена, гипокоагуляционная стадия ДВС-синдрома – его переход в растворимые комплексы фибринмономеров (уменьшение фибриногена в динамике), большое количество продуктов паракоагуляции при ДВС-синдроме
	Повышено	Активность инфекционно-воспалительного процесса, иммунокомплексные васкулиты, тканевой распад, опухоли, травмы

Изменения концентрации фибриногена зависит от формы и стадии ДВС-синдрома. 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 стадии становится менее 0,5 г/л. Снижение прогрессирующее фибриногена прогностически неблагоприятно.

ФИБРИНОГЕН В

Характеристика: образование сгустка в плазме при добавлении β -нафтола при наличии в крови растворимых комплексов фибринмономеров (РКФМ).

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отрицательный	Появление сгустка	ДВС-синдром, тромбозы, лечение стрептококковой инфекцией, ТАП

ЭТАЛОНОВЫЙ ТЕСТ

Характеристика: определяют появление сгустка в плазме при добавлении к ней 50 % этанола при наличии повышенного количества растворимых комплексов фибрин-мономеров.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отрицательный	Образование сгустка	ДВС-синдром, тромбозы, лечение стрептокиназой

7. ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ У ДЕТЕЙ (норма и варианты патологии)

Бикарбонат стандартный (SB)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
В артерии 22-26 мэкв/л. В вене 24-28 мэкв/л	Повышение. Понижение	Алкалоз. Ацидоз

Буферная емкость крови (BE)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
$\pm 2,5$ мэкв/л	Колебания больше чем $\pm 2,5$ мэкв/л	Изменяется одновременно рН крови и свидетельствует о недостаточности буферных систем

Давление кислорода парциальное (PO₂)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
мм рт. ст.		
В артерии (PaO ₂) 80-100	В артерии менее 80	Нарушение легочной вентиляции или оксигенации крови в легких
В вене (PvO ₂) 37-42	В артерии более 100	Гипервентиляция, экстракорпоральное насыщение крови кислородом
	В вене более 4	Нарушение микроциркуляции и оксигенации тканей

Давление углекислого газа парциальное (PCO₂)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
мм рт. ст.		
В артерии (PaCO ₂) 35-45.	В артерии ниже 35, в вене ниже 55	Дыхательный алкалоз
В вене (PvCO ₂) 42-55	В артерии выше 45, в вене 55	Дыхательный ацидоз

**Концентрация ионов водорода (pH)
(кисотно-щелочное равновесие)**

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
мм рт. ст.		
В артерии 7,36-7,44. В вене 7,32-7,42	В артерии pH ниже 7,36, в вене – 7,32	Алкалоз – ощелачивание (гипокалиемия, обильная рвота, гипервентиляция, передозировка салицилатов, печеночная недостаточность)
	В артерии pH выше 7,44, в вене – 7,42	Ацидоз – закисление (дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, передозировка наркотиков, почечная недостаточность, кетоацидоз при сахарном диабете, голодание, физическая нагрузка, диарея, кишечная непроходимость, резекция кишечника, нарушения канальцевых функций, гликогенозы)

Напряжение углекислого газа в крови (PCO₂)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
36-44 мм рт. ст.	PCO ₂ > 44 при pH < 7,36, BE нормальном или > 2,5	Альвеолярная гиповентиляция (респираторный ацидоз)
	при pH > 7,44 и BE > 2,5	Тяжелая рвота, гипокалиемия, гипохлоремия, избыточное введение гидрокарбоната натрия (метаболический алкалоз)
	PCO ₂ < 36 при pH < 7,36, BE нормальном или < 2,5	Тканевая гипоксия, диабетический кетоацидоз, голодание, тяжелая диарея, канальцевая дисфункция (метаболический ацидоз)
	при pH > 7,44 и BE < 2,5	Альвеолярная гипервентиляция (респираторный алкалоз)

Насыщение гемоглобина кислородом (HbO₂)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
В артерии (HbaO ₂) 92-98%	Снижение показателя в артерии	Нарушение оксигенации крови в легких
	Повышение показателя в артерии	Гипервентиляция легких
В вене (HbvO ₂) 70-76%	Повышение показателя в вене	Нарушение микроциркуляции и оксигенации тканей, метгемоглобинемия

Объемное содержание кислорода (CO₂)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
В артерии (CaO ₂) 19-21 мл/100 мл	Снижение показателя в артерии	Нарушение оксигенации крови в легких
	Повышение показателя в артерии	Гипервентиляция легких
В вене (CvO ₂) 13-15 мл/100 мл	Повышение показателя в вене	Нарушение микроциркуляции и оксигенации тканей, метгемоглобинемия

Углекислый газ крови (CO₂ общий)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
21-26 мЭКВ/л	Выше 26 мЭКВ/л	Дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, кетоацидоз при сахарном диабете

Показатели кислотно-основного равновесия

Возраст	pH	ВВ – концентрация буферных оснований, ммоль/л	ВЕ – избыток или дефицит буферных оснований, ммоль/л	В – стандартные бикарбонаты, ммоль/л	PCO ₂ , парциальное давление углекислого газа в крови	
					мм рт. ст.	кПа
1 нед.	7,31	43,5	7,15	18,8	36,9	4,9
7 дней – 1 год	7,43	47,3	3,21	20,3	32,3	4,3
1-3 года	7,44	46,1	2,80	21,8	30,2	4,0
4-7 лет	7,44	44,1	0,98	23,2	32,0	4,2
8-15 лет	7,42	44,5	0,65	23,3	35,0	4,6

Показатели КОС и их нормы

pH 7,35-7,45	Отрицательный десятичный логарифм относительной активности свободных ионов H ⁺ крови. Показатели кислотности среды pH < 6,8 и > 8,0 несовместимы с жизнью
pCO ₂	Парциальное давление CO ₂ над жидкостью. Смещение pCO ₂ > 45 мм рт. ст. говорит о накоплении избытка CO ₂ в крови (дыхательный ацидоз, метаболический алкалоз), смещение < 35 мм рт. ст. – о недостаточном количестве CO ₂ в крови (дыхательный алкалоз, метаболический ацидоз)
PO ₂ 70-115 мм рт. ст.	Парциальное давление O ₂ , мера активности O ₂ отражает концентрацию растворенного в плазме крови кислорода
ВЕ от -2,7 до +2,5	ВЕ (СБО) – сдвиг буферных оснований – характеризует изменение всех буферных систем. Избыток (или дефицит) показывает, какое количество молей NaHCO ₃ следует добавить или удалить (условно), чтобы pH стало 7,38. Положительные величины – относительный дефицит некарбонатовых кислот, потеря ионов H ⁺ , отрицательные – избыток некарбонатовых кислот, прирост ионов H ⁺
ВВ 40-60 ммоль/л	ВВ = БО – концентрация буферных оснований, т.е. суммы ионов бикарбоната и анионов белков в цельной крови
НСО ₃ 21,8-26,9 ммоль плазмы	НСО ₃ = АВ = концентрация ионов НСО ₃ в плазме – это щелочной резерв крови, полученный без доступа воздуха при t = 37 °C

HCO_3^- – St 21,3-24,8 ммоль/л	SB – тот же бикарбонат HCO_3^- , приведенный к стандартным условиям = $\text{pCO}_2 = 40$ мм рт. ст. $\text{HbO}_2 = 100\%$, $t = 37^\circ\text{C}$. Характеризует бикарбонатную буферную систему. Дефицит SB → развитие метаболического ацидоза. Избыток SB → метаболический алкалоз
CO_2 tot 21,9-25,9 ммоль/л	Общая углекислота – сумма всех форм CO_2 в плазме крови, полученной без доступа воздуха при $t = 37^\circ\text{C}$, т.е. содержание растворенного CO_2 , связанного с H_2CO_3 и в виде HCO_3^-
сH^+ 35-43 ммоль/л	Концентрация свободных ионов H^+ в крови – кислотность крови в виде молярной концентрации H^+ . BE (-), $\text{H}^+ >$ ведет к ацидозу. BE (+), $\text{H}^+ <$ ведет к алкалозу
O_2 sat 96-98%	Процент насыщения крови кислородом

← ацидоз	7,36 7,40 7,44	алкалоз →
6,80 7,20 7,35		7,45 7,55 7,80
декомпенсированный	компенсированная форма	декомпенсированный

Формы нарушений КОС

Тип нарушения	Первичный механизм $\frac{\text{H} \times \text{HCO}_3^-}{\text{В} \times \text{HCO}_3^-}$	Компенсаторный механизм	Формы компенсации		
			Компенсированный	Субкомпенсированный	Декомпенсированный
Респираторный (дыхательно-газовый) ацидоз	$> \text{pCO}_2$ избыток H_2CO_3	$> \text{SB}$	$\text{ph} - \text{N}$ $\text{SB} >$	$\text{ph} <$ $\text{SB} >$	$\text{ph} <$ $\text{SB} - \text{N}$
Метаболический ацидоз	$< \text{SB}$ дефицит H_2CO_3	$< \text{pCO}_2$	$\text{Ph} - \text{N}$ $\text{pCO}_2 <$	$\text{ph} <$ $\text{pCO}_2 <$	$\text{ph} <$ $\text{pCO}_2 - \text{N}$
Респираторный алкалоз	$< \text{pCO}_2$ дефицит H_2CO_3	$< \text{SB}$	$\text{ph} - \text{N}$ $\text{SB} <$	$\text{ph} >$ $\text{SB} <$	$\text{ph} >$ $\text{SB} - \text{N}$
Метаболический алкалоз	$> \text{SB}$ избыток HCO_3^-	$> \text{pCO}_2$	$\text{Ph} - \text{N}$ $\text{pCO}_2 >$	$\text{ph} >$ $\text{pCO}_2 >$	$\text{ph} >$ $\text{pCO}_2 - \text{N}$

8. ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА

ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА

Гипофиз – железа внутренней секреции, по структуре – мозговой придаток, состоящий из трех частей: передней, промежуточной и задней долей. К числу «сигнальных» высокоактивных веществ, вырабатываемых **передней долей гипофиза**, относятся так называемые **тропные** гормоны, поскольку их органами-мишенями являются другие эндокринные железы, после стимуляции тропинами выделяющие собственные гормоны, растущая концентрация которых в крови подавляет синтез гормонов в гипофизе. При помощи такой обратной связи происходит саморегуляция в эндокринной системе организма.

В передней доле гипофиза синтезируются тропные гормоны:

Соматотропный гормон

Соматотропный гормон (соматотропин, СТГ, Growth hormone, GH) – гормон роста, стимулирующий рост костей, мышц и органов.

СТГ – полипептидный гормон массой 21,5 кДа. Вырабатывается под контролем соматостатина и соматолиберина гипоталамуса. СТГ оказывает свое биологическое действие через соматомедин С (инсулиноподобный фактор роста I). Для диагностики нарушений секреции СТГ используются оба показателя.

Функции СТГ:

- 1) активация синтеза белка,
- 2) стимуляция линейного роста,
- 3) стимуляция липолиза,
- 4) повышение глюкозы крови (контринсулярное действие) – активация гликогенолиза + снижение поглощения глюкозы тканями,
- 5) снижение выделения натрия, калия с мочой,
- 6) увеличение всасывания кальция в кишечнике.
- 7) снижение мочевины в крови.

Выделение гормона повышено при физической работе, во время глубокого сна, при гипогликемии, при богатом белками питании. Избыточная продукция СТГ в период остеогенеза до закрытия зон роста эпифизов приводит к гигантизму. После закрытия зон роста эпифизов гиперсекреция СТГ является причиной акромегалии. Дефицит СТГ в детском возрасте

приводит к карликовости. У взрослых людей видимые симптомы пониженной секреции гормона отсутствуют.

Секреция СТГ гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество СТГ секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. 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. Для диагностики нарушений секреции СТГ используются специальные провокационные тесты. Однократное определение СТГ в крови не имеет большой диагностической значимости.

Показания к назначению анализа: задержка/ускорение роста у детей, мышечная слабость, остеопороз, порфирия, склонность к снижению содержания сахара в крови (в том числе при приеме алкоголя), акромегалия.

Содержание СТГ в сыворотке крови в норме

Возраст	Значения, мМЕ/л, женщины	Значения, мМЕ/л, мужчины
<i>Перевод единиц: нг/мл x 3,0 = мМЕ/л</i>		
0 дней - 3 года	1,3-9,1	1,1-6,2
3-6 лет	0,3-5,7	0,2-6,5
6-9 лет	0,4-14	0,4-8,3
9-10 лет	0,2-8,1	0,2-5,1
10-11 лет	0,3-17,9	0,2-12,2
11-12 лет	0,4-29,1	0,3-23,1
12-13 лет	0,5-46,3	0,3-20,5
13-14 лет	0,4-25,7	0,3-18,5
14-15 лет	0,6-26	0,3-20,3
15-16 лет	0,7-30,4	0,2-29,6
16-17 лет	0,8-28,1	0,6-31,7
17-19 лет	0,6-11,2	2,5-12,2
Старше 19 лет	0,2-10	

Нормальная экскреция СТГ с мочой у детей

Возраст, годы	СТГ мочи, 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)

Параллельно с определением СТГ в моче необходимо исследовать и уровень креатинина.

Заболевания, состояния, влияющие на содержание СТГ в крови

Увеличение концентрации	Снижение концентрации
Гиперпитуитаризм	Гипопитуитаризм
Хроническая почечная недостаточность	Гиперкортицизм (синдром Иценко-Кушинга)
Эктопическая секреция (опухоль легкого, поджелудочной железы, желудка и др.)	Гипофизарный нанизм
Гигантизм и акромегалия	Радиотерапия,
Гипогликемия	Гипергликемия
Посттравматические (послеоперационные) состояния	операционные вмешательства
Стресс, голодание	Химиотерапия
Физическая нагрузка	Хроническое недосыпание
Лекарственные препараты (инсулин, глюкагон, эстрогены, дофамин, клонидин, пропранолол, бромокриптин, аргинин и др.)	Лекарственные препараты (прогестерон, ГКС, фентоламин, изопротеренол, метисегрид, соматостатин и др.)

Соматомедин С

Соматомедин С (инсулиноподобный фактор роста 1, Somatomedin C, Insulin-like growth factor 1, IGF-1) – нейропептидный модулятор, одноцепочечный полипептид, по структуре гомологичен инсулину и инсулиноподобному фактору роста 2. Является прогормоном действия соматотропного гормона, играет важную роль в процессах старения организма. Синтез его идет преимущественно в печени, стимулируется СТР и приемом пищи. Инсулиноподобными эти факторы названы в связи с их способностью стимулировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью аналогично инсулину.

Уровень ИФР-1 подвержен суточным колебаниям, поэтому его однократное определение является важным параметром при диагностике дефицита СТГ совместно с результатами стимуляционных проб. Нормальный уровень ИФР-1 в сыворотке не исключает диагноз дефицита СТГ.

Показания к назначению анализа:

1. Диагностика причин нарушений роста.
2. Мониторинг лечения акромегалии и карликовости.
3. Оценка изменений обменного статуса.

Подготовка к исследованию не требуется. Не следует проводить исследование в период острых заболеваний.

Референсные значения ИФР-1

Возраст	Диапазон, нг/мл
До 3 лет	28-131
3-6 лет	56-204
6-10 лет	85-315
10-13 лет	95-473
13-16 лет	213-654
16-18 лет	195-511
18-22 года	146-472
22-25 лет	129-388
25-30 лет	121-336
30-35 лет	125-311
35-40 лет	111-284
40-50 лет	94-269
50-60 лет	89-255
Старше 60 лет	93-224

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение значений: акромегалия, синдром Кушинга, почечная недостаточность, применение лекарственных препаратов (андрогены, кло-нидин, дексаметазон, преднизолон).

Снижение значений: карликовость, гипопитуитаризм, гипотиреоидизм, голодание, анорексия, синдром эмоциональной депривации, карликовость Лэрона (в присутствии повышенного уровня гормона роста), цирроз печени и другие гепатоцеллюлярные заболевания, острые заболевания, введение эстрогенов (высокие дозы), тамоксифена.

Лютеинизирующий гормон

Лютеинизирующий гормон (ЛГ, LH) – гормон, регулирующий деятельность половых желез, синтезируется клетками передней доли гипофиза под влиянием релизинг-фактора (люлиберина), выделяемого гипоталамусом.

В допубертатном возрасте уровень ЛГ низок. Во время полового созревания начинает устанавливаться циклическая секреция гонадотропинов. В норме секреция ЛГ в течение суток носит импульсный характер. Для диагностики нарушений выработки ЛГ используются провокационные тесты.

Лютеинизирующий гормон у женщин стимулирует синтез эстрогенов; регулирует секрецию прогестерона и формирование желтого тела. В течение менструального цикла уровень ЛГ в сыворотке крови меняется. Достижение критического уровня ЛГ приводит к овуляции и стимулирует синтез прогестерона в желтом теле.

У мужчин, стимулируя образование глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), повышает проницаемость семенных канальцев для тестостерона, увеличивая концентрацию тестостерона в плазме крови, что способствует созреванию сперматозоидов. повторному сдерживанию выделения ЛГ. У мужчин уровень ЛГ увеличивается к 60-65 годам, у женщин – в менопаузе. Важно соотношение лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему гормону. В норме до установления менструального цикла оно равно 1; после года нормальной менструальной функции – от 1 до 1,5; в периоде от двух лет нормальной менструальной функции и до менопаузы – от 1,5 до 2.

Показания к назначению анализа: преждевременное половое развитие и задержка полового развития; ановуляция; бесплодие, невынашивание беременности, дисфункциональные маточные кровотечения; олигоменорея и аменорея; половой инфантилизм; синдром поликистозных яичников; снижение либидо и потенции, контроль эффективности заместительной терапии половыми гормонами, гирсутизм, задержка роста, протоколы ЭКО.

Особенности подготовки к сдаче анализа: рекомендуется проводить на 6-7-й день менструального цикла, если другие сроки не указаны лечащим врачом. За 3 дня до взятия крови необходимо исключить спортивные тренировки и повышенные физические нагрузки. Взятие крови из вены производится натощак, сидя или лежа. В диагностически сложных случаях, вследствие периодического характера выделения ФСГ и ЛГ, кровь для определения уровня ЛГ следует брать каждый день в период между 8-18-м днями перед предполагаемой менструацией.

Референсные значения ЛГ

Возраст	Пол	ЛГ, мЕд/мл
< 1 год	Ж	< 3,29
	М	< 6,34
1-5 лет	Ж	< 0,27
	М	< 0,92
5-10 лет	Ж	< 0,46
	М	< 1,03
10-14 лет*	Ж	< 15,26
	М	< 5,36
14-20 лет*	Ж	< 15,97
	М	0,78-4,93
Старше 20 лет	Ж	1,68-56,6 (в зависимости от фазы: фолликулярная – до 15,00; овуляторная – от 21,9 до 56,6; лютеиновая – 0,61-16,3; постменопауза – 14,2-52,3)
	М	1,14-8,75

** Результаты обследования детей сопоставляют с референсными значениями, соответствующими половому развитию по шкале Таннер:*

Стадия полового развития по Таннер	Юноши	Девушки
1	0,7-1,2	0,7-2,0
2-3	0,3-4,4	0,4-11,0
4	0,5-4,7	0,9-13,0
5	0,7-10,6	1,1-19,0

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: аденома гипофиза, гипогонадизм (женщины), синдром истощения яичников, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, синдром Шершевского-Тернера (генотип 46, X0), тестикулярная феминизация, голодание, спортивные тренировки, почечная недостаточность, атрофия половых желез у мужчин после воспаления яичек вследствие свинки, гонореи, бруцеллеза (редко);

прием лекарственных препаратов – бомбезин, бромокриптин, финестерид, гозерелин (в первый месяц лечения), кетоконазол, местранол, налоксон, нилутамид, окскарбазепин, фенитоин, спиронолактон, тамоксифен, тролеандомицин.

Снижение показателей: вторичная аменорея, гиперпролактинемия, гипогонадизм (центральная форма), гипофизарный нанизм, синдром Шихана, болезнь Симмондса, синдром Денни-Морфана, синдром поликистозных яичников (атипичная форма), недостаточность лютеиновой фазы, ожирение, курение, хирургические вмешательства, стресс;

прием лекарственных препаратов – анаболики, противосудорожные препараты, эстрогены, ципротерон, даназол, диэтилстильбестрол, дигоксин, допамин, фенитоин, метандростенолон, норэтиндрон, октреотид, пероральные контрацептивы, фенотиазид, тимозид, правастатин, прогестерон, станозолол, тамоксифен, торимифен, тиоридазин.

Фолликулостимулирующий гормон

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, Follicle stimulating hormone, FSH) – гонадотропный гормон передней доли гипофиза, влияющий на деятельность половых желез. Концентрация ФСГ в крови регулируется по принципу обратной связи (у женщин – эстрадиолом, у мужчин – ингибином).

У женщин стимулирует образование фолликулов, в сочетании с ЛГ потенцирует синтез эстрадиола.

У мужчин контролирует развитие и функцию семенных канальцев – сперматогенез.

До наступления половой зрелости уровень ФСГ в сыворотке крови низкий. Во время пубертатного периода устанавливается импульсная секреция ФСГ с интервалом 1-4 часа, продолжительностью 15-45 минут. Для диагностики состояний, сопровождающихся снижением концентрации ФСГ, используют стимуляционные тесты.

ФСГ – один из основных параметров в диагностике нарушений репродуктивной системы.

Показания к назначению анализа: 1) задержка / ускорение полового созревания в детском возрасте; 2) нарушения менструального цикла, ановуляция, дисфункциональные маточные кровотечения; 3) невынашивание беременности, бесплодие; 4) синдром поликистозных яичников; 5) задержка роста; 6) эндометриоз; 7) контроль заместительной терапии половыми гормонами.

Подготовка к исследованию: в соответствии с рекомендациями врача у женщин сдается в определенную фазу цикла. Если врачом не указано иначе, то забор крови осуществляется на 6-7-й день цикла. За 3 дня до забора крови необходимо исключить интенсивную физическую нагрузку.

При наличии острых инфекционных заболеваний, обострении хронических не следует проводить исследование. Не менее чем за 1 час следует исключить курение.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения и коэффициент пересчета: мЕД/мл = Ед/л.

Референстные значения ФСГ

Пол	Возраст (период)	ФСГ, мЕД/л
Мужской	< 3 лет	< 5,5
	3-9 лет	< 1,9
	9-18 лет	*Согласно стадии полового развития
	> 18 лет	0,7-11,1
Женский	< 3 лет	0,11-0,13
	3-9 лет	0,11-1,6
	9-18 лет	*Согласно стадии полового развития
	Фолликулярная фаза	2,8-11,3
	Овуляция	5,8-21
	Лютеиновая фаза	1,2-9,0
	Постменопауза	21,7-153
	Оральные контрацептивы	< 4,9

** Референсные значения согласно стадии полового созревания по Таннер:*

Стадия	Юноши	Девушки
1	0,16-3,5	0,38-3,6
2-3	0,44-6,0	1,25-8,9
4	1,4-11,8	1,65-9,1
5	1,28-14,9	1,2-12,3

Повышение значений: 1) первичный гипогонадизм вследствие нарушений развития / функции гонад (яичников или яичек) – синдром Шерешевского – Тернера, синдром Кляйнфельтера, синдром истощения яичников, кастрация; 2) тестикулярная феминизация; 3) воспалительные заболевания гонад, сопровождающиеся нарушением синтеза гормонов (орхит); 4) менопауза; 5) эндометриозные кисты яичников; 6) дисфункциональные

маточные кровотечения (персистенция фолликула); 7) алкоголизм; 8) аденома гипофиза; 9) эктопическая секреция ФСГ (опухоли легких); 10) прием лекарственных препаратов: кетоконазол, леводопа, нафарелин, налоксон, нилутамид, окскарбазепин, фенитоин.

Снижение значений: 1) аменорея; 2) вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный); 3) пангипопитуитаризм (синдром Симондса); 4) синдром Шихана; 5) беременность; 6) синдром Дени-Морфана; 7) гиперпролактинемия; 8) голодание, ожирение; 9) синдром поликистозных яичников; 10) хирургические вмешательства, облучение головного мозга (гипофиза); 11) лекарственные препараты: анаболические стероиды, карбамазепин, даназол, пероральные контрацептивы, фенитоин, вальпроевая кислота.

Пролактин

Пролактин (Prolactin) – гормон, стимулирующий пролиферацию клеток грудных желез, секрецию молока.

Вырабатывается в передней доле гипофиза, небольшое количество синтезируется периферическими тканями. При беременности вырабатывается также в эндометрии. Во время беременности пролактин поддерживает существование желтого тела и выработку прогестерона, стимулирует рост и развитие молочных желез и образование молока. Пролактин регулирует водно-солевой обмен, задерживая выделение воды и натрия почками, стимулирует всасывание кальция, рост волос, модулирует иммунную систему.

Суточная секреция пролактина имеет импульсный характер. Максимальная концентрация пролактина в крови определяется вскоре после начала глубокого сна. В лютеиновую фазу менструального цикла концентрация пролактина выше, чем в фолликулярную. Во время беременности пиковые концентрации пролактина определяются на 20-25-й неделях, снижаясь к моменту родов, затем увеличивается при лактации.

Пролактин присутствует в сыворотке крови в нескольких формах: мономерный пролактин (около 85% от общего количества), димерный пролактин (10% от общего количества) и макропролактин (небольшие концентрации).

Макропролактин – это соединение гормона пролактина с иммуноглобулинами. Клиренс макропролактина в крови проходит медленнее мономерного, может накапливаться. Макропролактин, в отличие от моно-, димерного имеет ограниченное биологическое действие. Пациенты с гипермакропролактинемией, как правило, не имеют клинических проявлений гиперпролактинемического синдрома.

Тест на макропролактин должен выполняться при выявлении гиперпролактинемии (более 700 мЕд/л), что может быть обусловлено его биологически неактивными комплексами, то есть макропролактином. Тест на макропролактин носит уточняющий характер.

Показания к назначению анализа: аменорея, олигоменорея, ановуляция, бесплодие, галакторея, гинекомастия (мужчины), гирсутизм, диагностика полового инфантилизма, диагностика хронического воспаления внутренних половых органов, дисфункциональные маточные кровотечения, дифференциальная диагностика истинного перенашивания беременности, мастопатия, нарушение лактации в послеродовом периоде, ожирение, остеопороз, снижение либидо и потенции (мужчины), тяжело протекающий климакс, циклические боли в молочной железе.

Референсные значения пролактина

Возраст	Мужчины, мЕд/мл	Женщины, мЕд/мл
<i>Перевод единиц: нг/мл x 21 = мЕд/л</i>		
0-1 мес.	78-1705	6,3-1995
1-12 мес.	< 607	< 628
Старше 1 года	73-407	109-557

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение концентрации: заболевания гипоталамуса; заболевания гипофиза: пролактинома, аденомы гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла; пониженная функция щитовидной железы; синдром поликистозных яичников; хроническая почечная недостаточность; цирроз печени; недостаточность коры надпочечников и врожденная дисфункция коры надпочечников; опухоли, продуцирующие эстрогены; повреждения грудной клетки (herpes zoster и пр.); эктопическая секреция гормонов; аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб); гиповитаминоз В;

прием лекарственных препаратов – циметидин, ранитидин, нейролептики, молиндон, локсапин, пимозин, карбидопа, эстрогены, лабеталол, метоклопрамид, кальцитонин, даназол, фуросемид, перидол;

Снижение концентрации: синдром Шихана; истинное перенашивание беременности; прием лекарственных препаратов – карбамазепин, вальпроевая кислота, леводопа, бромкриптин, каберголин, тергурид, ропи-

нерол, кальцитонин, эстрогены, циклоспорин А, дексаметазон, допамин, апоморфин, метоклопрамид (перорально!), морфин, нифедипин, рифампицин, секретин, бомбезин, тамоксифен.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

Гипоталамус, передняя доля гипофиза и кора надпочечников функционально объединены в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин)

АКТГ – пептидный гормон (39 аминокислот), вырабатываемый передней долей гипофиза. Секреция АКТГ находится под стимулирующим контролем кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса. АКТГ, в свою очередь, стимулирует продукцию кортизола корой надпочечников. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система под воздействием ЦНС и гуморальных факторов активируется в состояниях стресса (как физического, так и эмоционального). Стимулирующим эффектом на секрецию АКТГ обладает вазопрессин.

Показания к назначению анализа: дифференциальная диагностика первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности, подозрение на синдром Иценко-Кушинга и дифференциальная диагностика с болезнью Иценко-Кушинга, дифференциальная диагностика гипертензивных состояний, неадекватная нагрузки утомляемость и синдром хронической усталости, длительная терапия глюкокортикоидами.

Подготовка к исследованию: накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки (спортивные тренировки). У женщин анализ производится на 6-7-й день менструального цикла, если другие сроки не указаны лечащим врачом. Сдавать кровь на исследование АКТГ предпочтительно ранним утром.

Единицы измерения: пг/мл; альтернативные единицы измерения: пмоль/л. Коэффициенты пересчёта: $\text{пмоль/л} \times 4,541 \Rightarrow \text{пг/мл}$.

Референсные значения АКТГ

Возраст	АКТГ, пмоль/л
Пуповинная кровь	11-125
1 день	2,2-41
1-7 дней	5,7-13,6
1-12 мес.	5,7-13,6
1-16 лет	0-9,2
Взрослые	0-26

Максимальные уровни кортизола и АКТГ определяются в 7-8 часов, минимальные – в 18-20 часов. В вечерние часы уровни кортизола и АКТГ не должны превышать 50% от утренних уровней.

Секреция АКТГ при различных состояниях, пг/мл:

Суточные колебания:

20.00–02.00 (минимальная секреция) < 10

08.00 (пик секреции) 50-80

Первичная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона) > 300

Кортикотропинома (болезнь Иценко-Кушинга) 40-200

Эктопический АКТГ-синдром 200-12000

Тяжелый стресс 200-1000 и более

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: болезнь Аддисона, болезнь Иценко-Кушинга (гипофизарная гиперсекреция АКТГ), эктопический АКТГ-синдром, базофильная аденома гипофиза, врожденная надпочечниковая недостаточность, эктопический КРГ-синдром (кортикотропин-рилизинг-гормона), посттравматические и послеоперационные состояния, двухсторонняя адреналэктомия при лечении синдрома Нельсона, надпочечниковый вирилизм, приме лекарственных препаратов (метопирон, АКТГ (инъекции), инсулин, вазопрессин), стрессовые ситуации.

Снижение показателей (значения близкие к нулю): вторичная недостаточность надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, вызванный кортикостеромой и раком коры надпочечников, опухоль, выделяющая кортизол, сдерживание выделения АКТГ опухолью вследствие применения криптогептадина, прием глюкокортикоидов.

Кортизол

Стероидный гормон, основной представитель глюкокортикоидных гормонов, вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников под контролем АКТГ гипофиза и кортикотропинрилизинг-гормона гипоталамуса (опосредованно через АКТГ).

Показания к назначению анализа: диагностика болезней Аддисона и Иценко-Кушинга, остеопороз, мышечная слабость, аспе vulgaris у взрослых, гирсутизм, аномальная пигментация кожи, преждевременное половое развитие, олигоменоррея, дифференциальная диагностика гипертензивных состояний.

Подготовка к исследованию: накануне исследования необходимо исключить физические нагрузки (спортивные тренировки) и приём алкоголя. В течение часа перед сдачей крови необходимо воздержаться от курения. Для выполнения этого исследования рекомендуется сдавать кровь утром, если нет особых указаний эндокринолога.

Единицы измерения и коэффициенты пересчёта:

Единицы измерения: нмоль/л.

Альтернативные единицы измерения: мкг/100 мл.

Коэффициенты пересчёта: $\text{мкг/100 мл} \times 27,6 \Rightarrow \text{нмоль/л}$.

Референсные значения

Возраст, годы	Кортизол, нмоль/л
< 1 года	28-966
1-5	28-718
5-10	28-1049
10-14	55-690
14-16	28-856
> 16	138-635

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение значений: 1. Базофильная аденома гипофиза. 2. Синдром Иценко-Кушинга. 3. Аденома надпочечника. 4. Рак надпочечника. 5. Узелковая гиперплазия надпочечника. 6. Эктопическая секреция кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ. 7. Сочетанная форма синдрома поликистозных яичников. 8. Гипертиреоидное состояние. 9. Гипокалиемия. 10. Ожирение. 11. Беременность. 12. Депрессия. 13. Астматическое состояние. 14. Некомпенсированный сахарный диабет. 15. Стресс, болевой синдром. 16. Лихорадочное состояние. 17. Острые инфекционные заболевания.

ния. 18. Акромегалия. 19. Приём амфетаминов, кортикотропина, кортизона ацетата, эстрогенов, этанола (внутривенно и перорально), гамма-интерферона, метоксамина, метоклопрамида, налоксона, вазопрессина.

Снижение значений: 1. Гипопитуитаризм. 2. Болезнь Аддисона. 3. Врожденная недостаточность коры надпочечников. 4. Состояние после приёма глюкокортикоидов. 5. Адреногенитальный синдром. 6. Гипотиреоз. 7. Приём барбитуратов, беклометазона, клонидина, дексаметазона, дезоксикортикостерона, декстроамфетамина, этомидата, кетоконазола, сульфата магния, мидазолама, метилпреднизолона, триамцинолона (при длительном лечении).

Кортизол в моче

Скрининговый тест, применяющийся в диагностике синдрома Кушинга.

Определение кортизола суточной мочи – наиболее чувствительный и специфический тест для начального скрининга синдрома Кушинга, позволяющий дифференцировать его от простого ожирения, при котором развивается функциональный гиперкортицизм.

Показания к назначению анализа: диагностика синдрома Кушинга, функционального гиперкортицизма.

Подготовка к исследованию и сбор материала: накануне исследования и при его проведении необходимо исключить эмоциональный стресс и физические нагрузки (спортивные тренировки).

Единицы измерения и коэффициенты пересчёта: нмоль/сут. Альтернативные единицы: мкг/сут. Коэффициенты пересчёта: $\text{мкг/сут} \times 2,759 \rightarrow \text{нмоль/сут}$.

Референсные значения: 24,8-496,8 нмоль/сут.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение значений: 1. Синдром Кушинга. 2. Поздние сроки беременности. 3. Стресс. 4. АКТГ-секретирующие опухоли. 5. Псевдосиндром Кушинга.

Снижение значений: 1. Болезнь Аддисона. 2. Наследственная гиперплазия надпочечников (адреногенитальный синдром). 3. Гипопитуитаризм.

17-гидроксипрогестерон

17-гидроксипрогестерон (17-hydroxyprogesterone, оксипрогестерон-17, 17-ОН-прогестерон, 17-ОП, 17а-гидроксипрогестерон) – промежуточный стероид в биосинтезе глюкокортикоидов, андрогенов, эстрогенов. Преимущественно вырабатывается в коре надпочечников, при участии специфических ферментов (21-гидроксилазы и 11-бета-гидроксилазы) превращается в кортизол. В небольших количествах вырабатывается гонадами. Яичники синтезируют 17-ОН-прогестерон во время фолликулярной фазы, затем его концентрация возрастает с наступлением лютеиновой фазы и остается постоянной. Если оплодотворения не происходит, уровень гидроксипрогестерона уменьшается, и наоборот, при имплантации оплодотворенной яйцеклетки желтое тело продолжает вырабатывать гидроксипрогестерон, который определяется в крови. Также синтезируется в плаценте.

17-ОН-прогестерон надпочечников подвержен суточным колебаниям концентрации, так как находится под управлением АКТГ (максимальные значения утром, минимальные ночью).

Концентрация 17-ОН-прогестерона зависит от возраста: высокие значения в фетальном периоде развития и в первые дни жизни (у недоношенных – уровень выше). Затем в течение первой недели жизни концентрация 17-ОН-прогестерона снижается и остается низкой в детском возрасте до наступления пубертата.

17-ОН-прогестерон используется в неонатальном скрининге для диагностики классических форм врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитальный синдром) – дефицита 21-гидроксилазы. ВДКН – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. На сегодняшний день известно 7 форм ВДКН. При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников (усиленная продукция АКТГ приводит к увеличению синтеза молекул предшественников кортизола (17-ОН прогестерона), но с учетом дефицита превращающего фермента, синтез шунтируется на ось продукции тестостерона (андростендиона)), что приводит к вирилизации плода. Сопутствующий в некоторых случаях (сольтеряющая форма ВДКН) дефицит альдостерона приводит к синдрому потери соли, что потенциально опасно для жизни новорожденного. Определение 17-ОН-прогестерона в капиллярной крови новорожденных позволяет своевременно выявить забо-

ление, назначить заместительную терапию, определить тактику ведения ребенка.

Частичный дефицит ферментов (стертая форма) может клинически не проявляться в детском возрасте, но прогрессируя с возрастом или под действие неблагоприятных факторов вызывать нарушения функции надпочечников. Это может проявляться в виде нарушений полового развития, гирсутизма, нарушений менструального цикла, бесплодия.

Показания к назначению анализа у детей: неонатальный скрининг, синдром срыгивания, потеря массы тела, признаки обезвоживания у грудных детей в сочетании гиперкалиемии с гипонатриемией, неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX, ускорение роста, опережение костного возраста, преждевременное adrenarхе, симптомы гиперандрогении у девочек-подростков.

Показания к назначению анализа у взрослых: оволосение у женщин по мужскому типу (гирсутизм); нарушения цикла и бесплодие у женщин; опухоли надпочечников, нарушение функции надпочечников.

Подготовка к исследованию: у новорожденных забор капиллярной крови для неонатального скринга осуществляют:

- у доношенных – на 4-е сутки жизни,
- у недоношенных – на 7-10-е сутки жизни.

У женщин кровь для исследования берут обычно на 3-5-й день цикла.

Референсные значения

Пол	Возраст, стадия	17-ОН-прогестерон, нмоль/л
Мужской, женский	< 1 месяца	< 50,4
	1-2 месяца	5,7-29,4
	2-3 месяца	0,3-12,0
	3 месяца – 1 год	< 5,0
	1-3 года	< 3,0
	3-10 лет	0,21-5,15
	1-я стадия по Таннер	< 3,0
	2-я стадия	< 4,0
	3-я стадия	1,0-6,0
	4-я стадия	1,0-7,0
	5-я стадия	1,0-8,0
Мужской	18 лет	15,2-6,36
Женский	Фолликулярная фаза	1,24-8,24
	Лютеиновая фаза	0,99-11,51

Пол	Возраст, стадия	17-ОН-прогестерон, нмоль/л
	Постменопауза	0,39-1,55
	Пост АКТГ	< 9,7
	Беременность	
	1-й триместр	3,55-17,03
	2-й триместр	3,55-20,0
	3-й триместр	3,75-33,33

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: врожденная гиперплазия надпочечников, некоторые случаи опухолей надпочечников или яичников.

Снижение показателей: болезнь Аддисона, псевдогермафродитизм у мужчин.

Альдостерон

Альдостерон – гормон коры надпочечников, регулирует водно-солевой обмен. Альдостерон вызывает задержку натрия в почках и выведение калия и воды.

Показания к назначению анализа: дифференциальная диагностика гипертонии, диагностика почечной недостаточности, контроль лечения больных с сердечной недостаточностью.

Норма:

- в плазме – 15-70 нмоль/л;
- в моче – 4,5-17,7 мкг/сут.

Физиологическое повышение наблюдается при избыточном приеме воды, физической нагрузке, бессолевой диете, беременности.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: синдром Конна, вторичный альдостеронизм (злоупотребление мочегонными, слабительными средствами), гиперплазия надпочечников, сердечная недостаточность, отеки с задержкой натрия, цирроз печени, гепатиты, лечение препаратами калия, артериальная гипертония.

Снижение показателей: болезнь Аддисона, гипокортицизм, сахарный диабет, эклампсия, избыточное введение растворов глюкозы, синдром Тернера.

Дегидроэпиандростерон-сульфат

Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С, ДЭА-S04, Dehydroepiandrosterone sulfate) – андрогенный гормон надпочечников.

Показания к назначению анализа:

- адреногенитальный синдром, преждевременное половое развитие;
- АКТГ-продуцирующие опухоли;
- гипотрофия плода;
- опухоли коры надпочечников;
- привычное невынашивание беременности.

Единицы измерения и коэффициенты пересчёта: мкмоль/л.

Альтернативные единицы: мкг/дл.

Коэффициенты пересчёта: $\text{мкг/дл} \times 0,02714 \rightarrow \text{мкмоль/л}$; $\text{мкмоль/л} \times 36,846 = \text{мкг/дл}$.

Референсные значения:

до 1 недели жизни: 108,0-607,0 мкг/дл

1-4 недели жизни: 31,6-431,0 мкг/дл

1-12 месяцев: 3,4-124,0 мкг/дл

1-4 года: 0,47-19,4 мкг/дл

5-10 лет: 2,8-85,2 мкг/дл

10-14 лет: 33,9-280,0 мкг/дл

15-19 лет: 65,1-368,0 мкг/дл

20-24 лет: 148,0-407,0 мкг/дл

25-34 лет: 98,8-340,0 мкг/дл

35-44 лет: 60,9-337,0 мкг/дл

45-54 лет: 35,4-256,0 мкг/дл

55-64 лет: 18,9-205,0 мкг/дл

65-74 лет: 9,40-246,0 мкг/дл

старше 75 лет: 12,0-154,0 мкг/дл

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: адреногенитальный синдром, опухоли коры надпочечников, АКТГ-продуцирующие опухоли, болезнь Кушинга (гипоталамо-гипофизарный синдром), фетоплацентарная недостаточность, гирсутизм у женщин (при нормальном показателе заболевание не связано с патологией надпочечников), угроза внутриутробной гибели плода.

Снижение показателей: гипоплазия надпочечников плода, внутриутробная инфекция; прием лекарственных препаратов – пероральные контрацептивы из группы гестагенов.

Кетостероиды

(17-кетостероиды, 17-КС) – продукты обмена андрогенов (мужских половых гормонов). У женщин источником практически всех 17-КС, выделяющихся с мочой, является кора надпочечников. У мужчин около 1/3 общего количества 17-КС являются половые железы. Обычно исследуется выделение их с мочой, что позволяет судить об общей функциональной активности коры надпочечников.

Особенности приведения исследования: мочу на анализ собирают в течение 24 часов.

Норма:

В крови: у взрослых 866-4334 нмоль/л (250-1250 мкг/л).

В моче:

- дети от 1 года до 5 лет – менее 2,0 мг/сут;
- дети от 5 до 9 лет – менее 3,0 мг/сут;
- дети от 9 до 12 лет – 1,0-5,0 мг/сут;
- дети от 12 до 14 лет – 1,0-6,0 мг/сут;
- подростки 14-16 лет – 3,0-13,0 мг/сут;
- девушки 14-16 лет – 2,0-8,0 мг/сут;
- мужчины – 10,0-25,0 мг/сут;
- женщины – 7,0-20,0 мг/сут.

Причины изменения нормальных показателей (по анализу мочи):

Повышение показателей: опухоли надпочечников, адреногенитальный синдром, синдром поликистозных яичников (синдром Штейна – Левенталя), опухоли яичка, болезнь Иценко-Кушинга, стресс; прием лекарственных препаратов: цефалоспорины, эритромицин, кетопрофен, спиронолактон, дексаметазон, мепробомат, пенициллин.

Снижение показателей: болезнь Аддисона, вторичное недоразвитие половых желез у женщин, снижение функции щитовидной железы, снижение функции гипофиза, общие тяжелые заболевания, нефроз, первичное недоразвитие половых желез у мужчин (синдром Клайнфельтера, кастрация), поражения печени; прием лекарственных препаратов: эстрогены, пероральные контрацептивы, пробенецид, фенитоин, пиразинамид, резерпин.

ИССЛЕДОВАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Адреналин

Адреналин является медиатором центральной нервной системы и симпатической нервной системы.

Показания к назначению анализа: диагностика феохромоцитомы и дифференциальная диагностика артериальной гипертензии (повышения давления).

Норма:

- в сыворотке крови – 2,0-2,5 нмоль/л;
- в моче – 30,0-80,0 нмоль/сутки.

NB! Стресс, физическая нагрузка, курение повышают уровень адреналина в крови.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей:

значительное повышение – гипертонический криз, повышение уровня глюкозы в крови, феохромоцитома, нейробластома, ганглионеврома;

умеренное повышение – артериальная гипертензия, феохромоцитома, облитерирующий эндоартериит, повышение уровня глюкозы в крови, острый инфаркт миокарда, приступ стенокардии, прием лекарственных препаратов (кофеин, алкоголь (этанол), теофиллин, резерпин, инсулин, кортизон, АКТГ), маниакально-депрессивный психоз, инфекционные заболевания, длительный болевой синдром.

Снижение показателей: поражение гипоталамуса, синдром Иценко-Кушинга, паркинсонизм, миастения, системные заболевания соединительной ткани, снижение уровня глюкозы в крови, гипертонические кризы дiencephalного происхождения, острые лейкозы, терапия кондилином.

Норадреналин

Показания к назначению анализа: диагностика феохромоцитомы и дифференциальная диагностика артериальной гипертензии.

Норма:

- в сыворотке крови – 0,615-3,239 нмоль/л;
- в моче – 20,0-240,0 нмоль/сутки.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: феохромоцитома, гипертонический криз, нейробластома, ганглионеврома, снижение уровня глюкозы в крови, острый инфаркт миокарда, лекарственные препараты (инсулин, кортизон, АКТГ), маниакально-депрессивный психоз, длительный болевой синдром.

Снижение показателей: терапия кондилином, паркинсонизм, системные заболевания соединительной ткани, гипертонические кризы диэнцефального происхождения, острые лейкозы.

Дофамин

Является предшественником адреналина.

Особенности сдачи анализа: исследуется обычно в моче, мочу собирают в течение 24 часов.

Норма:

- в сыворотке крови – менее 30-40 нг/л;
- в моче:
 - дети до 1 года – менее 180 мкг/сут,
 - дети 1-2 лет – менее 239 мкг/сут,
 - дети 6-10 лет – менее 314 мкг/сут,
 - взрослые – менее 480 мкг/сут.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В повседневной практике педиатра довольно часто возникают спорные ситуации, связанные с интерпретацией лабораторных тестов для оценки функции ЩЖ. Проблема состоит в том, что в настоящее время отсутствуют точные референсные значения ТТГ для детей, которые являются ключевым моментом в определении последующей терапевтической тактики.

Основные лабораторные тесты для исследования состояния ЩЖ

Показатель	Цель определения
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Оценка функции ЩЖ. Оценка эффективности заместительной терапии препаратами L-тироксина при первичном гипотиреозе

Показатель	Цель определения
Свободные фракции трийодтиронина (Т3) и тетрайодтиронина (Т4)	Оценка функции ЩЖ. Оценка эффективности заместительной терапии препаратами L-тироксина при вторичном гипотиреозе
Общие фракции Т3 и Т4	В наиболее распространенных клинических ситуациях не используются
Тиреоглобулин (ТГ)	Оценка эффективности радикального лечения (тиреоидэктомия) высокодифференцированного рака ЩЖ
Антитела к тиреоглобулину (АТ к ТГ)	Совместно с ТГ для оценки эффективности радикального лечения высокодифференцированного рака ЩЖ
Антитела к рецептору ТТГ (АТ к ТТГ)	Дифференциальная диагностика синдрома тиреотоксикоза (высокоспецифичный показатель для болезни Грейвса)
Антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО)	Маркер аутоиммунного поражения ЩЖ
Антитела к митохондриальной фракции	Маркер аутоиммунного поражения ЩЖ

Основные понятия тиреоидологии

Функция ЩЖ	Термин	Функциональные показатели
В норме	Эутиреоз	ТТГ – норма, Т4 свободный – норма
В норме	Субклинический гипотиреоз	ТТГ – ↑↑↑ Т4 своб. – норма
Остается в норме	Субклинический тиреотоксикоз	ТТГ – ↓↓↓ Т4 своб., Т3 своб. – норма
Снижена	Гипотиреоз	ТТГ – ↑↑↑ Т4 – ↓↓↓

Тиреотропный гормон

(ТТГ, ТИРОТРОПИН, Thyroid stimulating hormone) – гормон, продуцируемый тиреотрофами передней доли гипофиза, регулирующий функции щитовидной железы, один из важнейших тестов в лабораторной диагностике заболеваний щитовидной железы у детей и взрослых.

Функции ТТГ:

1. Регуляция продукции и секреции тиреоидных гормонов щитовидной железой.
2. Инициация клеточного роста и митотической активности клеток щитовидной железы.

Регуляция синтеза и секреции ТТГ

Стимулируют синтез:

- тиреотропин-рилизинг гормоном гипоталамуса по принципу обратной связи в ответ на снижение уровня циркулирующих в крови тиреоидных гормонов;
- норадреналином.

Ингибируют синтез:

- соматостатин;
- дофамин.

Высокие концентрации ХГЧ (беременность, опухоли), обладающего структурным сходством с ТТГ, способны оказывать стимулирующее влияние на синтез тиреоидных гормонов.

Суточный ритм секреции

Для ТТГ характерен суточный ритм колебания концентрация в крови. Нормальный ритм секреции ТТГ нарушается при бодрствовании в ночное время.

Наивысшие концентрации – в 2-4 часа утра, с сохранением высоких уровней до 6-8 часов утра.

Минимальные концентрации – в 17-18 часов.

Период полураспада ТТГ – 1 месяц. ТТГ «помнит все, что было в течение 2 месяцев». При назначении (коррекции) заместительной терапии левотироксином, первый контроль ТТГ должен быть осуществлен не ранее 6 недель после коррекции дозы или вида препарата.

При хроническом декомпенсированном гипотиреозе развивается гиперплазия тиреотрофов гипофиза. Может наблюдаться парадоксальное сочетание при старте заместительной терапии: высокий ТТГ и высокий уровень Т4 свободного – ятрогенное состояние.

Показания к назначению анализа ТТГ:

1. Диагностика первичного гипо- и гипертиреоза (манифестных и субклинических). Состояния, связанные с задержкой психомоторного и физического развития, нарушения ритма сердца, миопатии, прибавка / потеря веса, депрессивные расстройства, нарушение полового созревания.
2. Увеличение размеров щитовидной железы.
3. Контроль заместительной / тиреоблокирующей терапии.

Подготовка к исследованию: не требуется. Забор крови осуществляется натощак, утром при условии отсутствия острых инфекционных заболеваний, тяжелого обострения хронической соматической патологии. У маленьких детей допустим легкий завтрак. При контроле ТТГ в динамике требуется исследование в одной и той же лаборатории в одинаковое время суток.

Материал исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ. Желательно использование тест-систем с аналитической чувствительностью 0,0025 мЕД/л (функциональная чувствительность 0,01 мЕД/л), что важно для диагностики пограничных состояний.

Единицы измерения: мкЕД/л = мЕД/л

Референсные значения

Возраст	ТТГ, мЕД/л
Новорожденные	1,1-17,0
< 10 нед.	0,6-10
10 нед. – 14 мес.	0,4-7,0
14 мес. – 5 лет	0,4-6,0
5-14 лет	0,4-5,0
Старше 14 лет	0,4-4,0

Повышение значений:

1. Первичный гипотиреоз (аутоиммунный тиреоидит, тяжелый йододефицит, наследственные дефекты синтеза тиреоидных гормонов, аномалии развития ЩЖ, состояния после тотального / субтотального удаления ЩЖ).
2. Субклинический гипотиреоз (умеренный йододефицит, неадекватная заместительная терапия, субагрессивная тиреостатическая терапия).
3. Эктопическая секреция ТТГ (опухоли легкого, грудных желез и др.).

4. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза.
5. Тяжелые соматические заболевания (стадия выздоровления).
6. Применение некоторых (анти тиреоидных) лекарственных препаратов: амиодарон, бета-адреноблокаторы, рентгенконтрастные вещества, нейролептики (фенотиазины, аминаглутетимид), кломифен, противорвотные, прокинетики (метоклопрамид, домперидон), противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин), фуросемид, соли лития.
7. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам.

Снижение значений:

1. Первичный гипертиреоз (диффузный токсический зоб = болезнь Грейвса = базедова болезнь, токсический многоузловой зоб, токсическая аденома ЩЖ, функциональная автономия ЩЖ).
2. Субклинический гипертиреоз (умеренный избыток йода, неадекватная тиреостатическая терапия, передозировка тиреоидными препаратами).
3. Транзиторный тиреотоксикоз при аутоиммунном тиреоидите (фаза распада).
4. Ятрогенный или искусственный гипертиреоз (самоназначение тироксина).
5. Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный). Может быть изолированный дефицит ТТГ и пангипопитуитаризм.
6. Стрессы, голодание.
7. Тяжелые соматические заболевания (острая стадия).
8. Синдром Иценко-Кушинга.

Применение некоторых лекарственных препаратов ГКС, допамин, тироксин, амиодарон, итостатики, бетаадреномиметики (добутамин, допексамин), соматостатин (октреотид), нифедипин, средства для лечения гиперпролактинемии (метерголин, перибедил, бромкриптин), гепарин, аспирин.

ТТГ – лабораторный маркер врожденного гипотиреоза, определяемый при проведении неонатального скрининга.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз: исследование капиллярной крови новорожденного на ТТГ:

Доношенные: не ранее 4-5-го дня жизни.

Недоношенные: 7-14-е сутки жизни.

- уровень ТТГ < 20 мкМЕ/мл – НОРМА
- уровень ТТГ 20- 50 мкМЕ/мл – сомнительный результат
- уровень ТТГ > 50 мкМЕ/мл – подозрительный результат
- уровень ТТГ > 100 мкМЕ/мл – ГИПОТИРЕОЗ – незамедлительное лечение

Сомнительные результаты проверяют повторно в сыворотке крови.

Обязательные исследования:

1. Оценка уровня ТТГ в цельной крови (неонатальный скрининг).
2. Оценка уровня ТТГ, свободного Т4 в сыворотке.

Низкий уровень Т4 своб. и повышенный ТТГ являются важнейшими биохимическими признаками первичного гипотиреоза. У новорожденных с компенсированным первичным гипотиреозом уровни Т4 общего и Т4 своб. могут быть нормальными, но уровень ТТГ повышен.

В случае транзиторного первичного гипотиреоза функция ЩЖ нормализуется через несколько недель или месяцев.

Дополнительные исследования:

Гормональные: Т3 своб., тиреоглобулин (ТГ), тиреоблокирующие антитела. Уровень ТГ значительно снижен при аплазии ЩЖ, умеренно снижен при эктопии ЩЖ.

Неонатальный скрининг, основанный на определении ТТГ, к сожалению, не позволяет диагностировать вторичный гипотиреоз.

Тироксин общий

(Т4 общий, тетраiodтиронин общий, Total Thyroxine, ТТ4). Тироксин – йодированное производное аминокислоты тирозина. Вырабатывается фолликулярными клетками щитовидной железы под контролем тиреотропного гормона, по принципу отрицательной обратной связи.

Большая часть тироксина (99,9%) находится в связанной с сывороточными белками транспортной форме и только 0,03% – в свободной форме. К транспортным белкам относятся: тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), транстиретин (ТТ) и альбумин. Транскапиллярному транспорту доступен только свободный тироксин. Связь с белками предотвращает быстрое выведение тироксина из плазмы, период полураспада увеличивается до 5-8 дней.

В периферических тканях и гипофизе содержатся ферменты йодтиронин-селено-дейоназной системы, превращающие Т4 в Т3 (триiodтиронин), который оказывает основной метаболический эффект. Для поддержания достаточной его концентрации в органах и тканях осуществляется процесс периферической конверсии тироксина в триiodтиронин. Так из 100 мкг ежедневно синтезируемого тироксина в Т3 переходит 30 мкг и около 10 мкг триiodтиронина выделяется щитовидной железой.

Функции тиреоидных гормонов:

1. Контроль созревания и дифференцировки центральной нервной системы плода и новорожденного, в позднем возрасте влияют на нервно-мышечную передачу.
2. Усиление сократимости миокарда, увеличение сердечного выброса.
3. Усиление кишечной реабсорбции углеводов.
4. Стимуляция неоглюкогенеза, усиление метаболизма инсулина.
5. Стимуляция основного обмена, липолиза, увеличение теплопродукции, потребления кислорода.
6. Анаболическое действие в физиологических дозах, при избытке тиреоидных гормонов – катаболическое действие.
7. Участвуют в развитии и функционировании гонад.
8. Стимуляция синтеза витамина А в печени.
9. Поддержание метаболизма костной ткани, при избытке тиреоидных гормонов – резорбция костной ткани, увеличение выделения кальция с мочой.

Показания к назначению:

1. Клинические признаки гипотиреоза (прибавка веса, слабость, вялость, запоры, гипотония, брадикардия).
2. Клинические признаки тиреотоксикоза (резкое и прогрессивное снижение веса, эмоциональная лабильность, постоянного характера тахикардия, тремор конечностей, бессонница и др.).
3. Сниженный или повышенный уровень ТТГ.
4. Увеличение объема щитовидной железы.

Подготовка к исследованию: за 1 месяц до исследования исключить прием гормонов щитовидной железы (или по указанию врача), за несколько дней до исследования исключить прием йодсодержащих препаратов, забор крови производить до введения рентгенконтрастных препаратов. Накануне исключить физические нагрузки и стрессы. До взятия крови пациент должен находиться в состоянии покоя не менее 30 минут.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения и коэффициенты пересчета: нмоль/л

Альтернативные единицы: мкг/дл

Коэффициенты пересчета: мкг/дл $\times$ 12,87 = нмоль/л

Референсные значения

Возраст	Т4, нмоль/л	
< 2 недель	126-214	
2 недели – 4 месяца	93-186	
4 месяца – 1 год	101-213	
1 год – 5 лет	94-194	
5-10 лет	83-172	
10-15 лет	72-151	
	Мужской пол	Женский пол
15-60 лет	59-135	71-142
> 60 лет	65-138	

Повышение значений: 1. Первичный гипертиреоз (диффузный токсический зоб, токсический многоузловой зоб, токсическая аденома, автономия тиреоидных узлов). 2. Вторичный гипертиреоз (ТТГ-секретирующие опухоли). 3. Повышение тироксинсвязывающих белков (беременность, прием эстрогенов, генетическое повышение, острая перемежающаяся порфирия, первичный билиарный цирроз, миеломы с высоким уровнем Ig G). 4. Ятрогенный гипертиреоз, самолечение. 5. Острый тиреоидит. 6. Острый гепатит. 7. Ожирение. 8. Острые психические расстройства. 9. Хориокарцинома. 10. Прием некоторых лекарственных препаратов (амиодарон, пероральные холецистографические вещества, леводопа, опиаты, фенотиазин, празозин, простагландины, пропранолол, пропилтиоурацил, тамоксифен, тироксин, эстрогены).

Понижение значений: 1. Первичный гипотиреоз. 2. Вторичный гипотиреоз. 3. Третичный гипотиреоз. 4. Пангипопитуитаризм. 5. Синдром Иценко-Кушинга. 6. Значительный дефицит йода. 7. Повышенная потеря белков (почечный синдром, мальабсорбция). 8. Чрезмерная физическая нагрузка. 9. Прием препаратов (атенолол, барбитураты, бромокриптин, цитостатики, диазепам, ГКС, интерферон, йодиды, пенициллин, амиодарон, анаболические стероиды, препараты лития, ранитидин, аминоклутетимид, тамоксифен, пропилтиоурацил, аминосалициловая кислота, этионамид, противогрибковые препараты, гиполипидемические препараты, НПВП, андрогены, дериваты сульфонилмочевины, противосудорожные, фуросемид в больших дозах, соли лития).

Трийодтиронин свободный

(ТЗ свободный, Free Triiodthyronine, FT3). Биологически активный трийодтиронин, не связанный с белками плазмы. Секретируется клетками щитовидной железы, образуется из Т4. Циркулирующий в крови ТЗ связан с транспортными белками на 99%, в свободной форме его содержится 0,3%, т.е. в 10 раз больше, чем Т4. Концентрация свободного ТЗ составляет примерно 0,25% от общего содержания гормона в крови. Концентрация свободного ТЗ вдвое ниже концентрации свободного Т4. При гипертиреозе и недостатке йода отношение ТЗ к Т4 может быть выше.

Во время беременности в связи с повышением концентрации белков, связывающих тиреоидные гормоны, и дейодиназной активности плаценты уровень свободного ТЗ снижается от 1 к 3 семестру. Нормализация происходит спустя неделю после родов.

Показания к назначению: 1. Дифференциальная диагностика гипертиреоидных состояний. 2. Контрольное исследование при изолированном ТЗ токсикозе. 3. Мониторинг анти тиреоидной терапии.

Подготовка к исследованию:

1. Исключить за 1 месяц (или по указанию врача) до исследования прием тиреоидных гормонов.

2. Исключить за несколько дней до исследования прием препаратов, содержащих йод I^{131} Tc^{99m} . В случае необходимости проведения рентгеноконтрастных исследований взятие крови провести до исследования.

3. Исключить физические нагрузки и стрессы, тяжелую пищу (жирное, жареное, острое) и тонизирующие напитки (алкоголь, травяные настои, энергетики, крепкий кофе) накануне исследования.

4. За 30 минут до исследования – состояние покоя.

5. Биоматериал (венозная кровь) собирается в утреннее время и строго натощак, пить воду разрешается.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения и коэффициенты пересчета: пмоль/л,

альтернативные единицы: пг/мл.

коэффициент пересчета: $\text{пг/мл} \times 1,536 = \text{пмоль/л}$.

Референсные значения Т3 свободного

Показатель отличается для детей и взрослых (постоянный уровень гормона стабилизируется к 12-15 годам). После 65 лет его концентрация заметно снижается. В осенне-зимний период показатели Т3 пиковые, а к лету они достигают минимально допустимых значений).

Возраст	Т3, пмоль/л	
4 сутки – 12 месяцев	3,6-7,5	
1-12 лет	4,3-6,8	
	Мужской пол	Женский пол
12-15 лет	4,4-6,7	3,8-6,1
15-19 лет	3,5-5,9	3,6-5,7
> 19 лет	2,6-5,7	

Повышение значений: 1. Первичный, вторичный гипертиреоз. 2. Изолированный Т3 токсикоз. 3. Тиреоидиты. 4. Т4-резистентный гипотиреоз. 5. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам. 6. Нефротический синдром, гемодиализ. 7. Снижение в крови тироксинсвязывающих белков. 8. Хориокарцинома 9. Хронические заболевания печени. 10. Состояния после лечения препаратами радиоактивного йода. 11. Эндемический зоб (увеличение щитовидной железы при дефиците йода). 12. Синдром Пендреда (генетически обусловленное заболевание в составе которого развивается тугоухость и зоб).

Понижение значений: 1. Первичный, вторичный гипотиреозы. 2. Первичная надпочечниковая недостаточность некомпенсированная. 3. Голодание, резкая потеря массы тела (в том числе диеты с низким содержанием белка), острые стрессы, курение. 4. Хронические соматические и психические заболевания, травмы и период выздоровления. 5. Тяжелые физические нагрузки у женщин. 6. Тяжелая соматическая патология, психические заболевания и период выздоровления. 7. Прием препаратов (амиодарон, пропранолол в больших дозах, рентгенконтрастные средства, андрогены, салицилаты. 8. 3-й триместр беременности.

Тиреоглобулин

Тиреоглобулин (Thyroglobulin, TG) – гликопротеин, входящий в состав коллоида фолликулов щитовидной железы, выполняющий функцию пропептида в синтезе тиреоидных гормонов. Небольшое количество тиреоглобулина можно выявить в крови большинства здоровых людей.

Его уровень в крови определяется тремя факторами: 1) общей массой дифференцированной ткани щитовидной железы; 2) наличием воспаления или повреждения щитовидной железы, которые вызывают высвобождение тиреоглобулина в кровь; 3) количеством стимулирующих влияний на рецепторы тиреотропного гормона в щитовидной железе (тиреотропный гормон, хорионический гормон или стимулирующие антитела к рецепторам тиреотропного гормона). Повышение уровня тиреоглобулина – неспецифический признак дисфункции щитовидной железы (в большинстве случаев доброкачественного характера).

Уровень тиреоглобулина быстро снижается после тиреоидэктомии (период полувыведения тиреоглобулина составляет 2-4 дня). Изменение уровня тиреоглобулина примерно соответствуют изменению массы опухоли, если уровень тиреотропного гормона стабилизирован посредством L-T4-терапии. Некоторое количество тиреоглобулина может выделяться в кровь вследствие хирургического повреждения ткани щитовидной железы (до 2 месяцев после операции). Если концентрация тиреоглобулина до операции не была повышена выше референсных значений, применение его в качестве опухолевого маркера для мониторинга лечения пациента не столь целесообразно, и выявление недетектируемого уровня тиреоглобулина после операции менее обнадеживающе.

Кроме использования в качестве онкомаркера, определение тиреоглобулина находит применение в диагностике искусственно вызванного тиреотоксикоза (низкий уровень тиреоглобулина – ключевой признак); выявления дефицита синтеза тиреоглобулина у детей с гипотиреозом; определения наличия тиреоидной ткани у детей с врожденным гипотиреозом.

Показания к назначению: 1. Наблюдения пациентов с диагнозом дифференцированного рака щитовидной железы (опухолевого маркер). 2. Диагностика лекарственного тиреотоксикоза. 3. Определение тиреоидной функционирующей ткани у детей с гипотиреозом, в том числе врожденным.

Подготовка к исследованию: 1. Контрольное исследование рекомендовано проводить не ранее чем через 6 недель после тиреоидэктомии или ¹³¹I-терапии. При контроле лечения – не ранее чем через 6 недель после операции или ¹³¹I-терапии.

На результат определения тиреоглобулина может влиять присутствие антител к тиреоглобулину, поэтому следует параллельно исследовать их уровень. Наличие антител может приводить к ложному занижению

выявляемого тиреоглобулина, результаты исследования в таких случаях следует интерпретировать с осторожностью.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Единицы измерения: нг/мл

Метод определения: иммуноанализ

Референсные значения: < 55 нг/мл

Повышение значений: 1. Дифференцированные тиреоидные фолликулярные и папиллярные карциномы (немедулярные карциномы). 2. Гипертиреозидизм. 3. Подострый тиреоидит. 4. Доброкачественная аденома.

Антитела к тиреоглобулину

(АТ-ТГ, anti-thyroglobulin, autoantibodies) – антитела к белку – предшественнику тиреоидных гормонов.

Тиреоглобулин – йодированный белок, из которого образуются тиреоидные гормоны Т4 и Т3. В процессе синтеза тиреоглобулин покидает основные клетки щитовидной железы и запасается в фолликуле в виде коллоида. Антитела к тиреоглобулину являются важным параметром для выявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, таких как болезнь Хашимото, атрофический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб. Сочетание определения АТ-ТГ и АТ-ТПО позволяет обнаружить большинство случаев болезни Хашимото и установить природу первичного идиопатического гипотиреоза.

У больных тиреоидитом Хашимото титр АТ-ТГ в процессе лечения, как правило, снижается, но встречаются больные, у которых они персистируют или обнаруживаются волнообразно с периодом около 2-3 лет. Титр АТ-ТГ в крови коррелирует больше с содержанием тиреотропного гормона, чем с концентрацией тиреоглобулина. Использование АТ-ТГ для выявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы особенно оправдан в регионах с йододефицитом.

Определение АТ-ТГ, как и АТ-ТПО, даёт возможность прогнозировать нарушение функции щитовидной железы у больных с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями и у членов семей с наследственными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями. У детей, рождённых от матерей с высокими титрами АТ-ТГ, в течение жизни могут развиваться аутоиммунные тиреоидные заболевания, что требует отнесения таких детей к группе риска.

Показания к назначению: 1. Новорожденные от матерей, у которых определен ранее высокий уровень АТ-ТГ. 2. Аутоиммунный тиреоидит. 3. Дифференциальная диагностика гипотиреоза. 4. Болезнь Грейвса. 5. Зоб.

Подготовка к исследованию: не требуется.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: ЕД/мл

Референсные значения: < 18 нг/мл.

Повышение значений: 1. Хронический аутоиммунный тиреоидит (Хашимото). 2. Идиопатический гипотиреоз. 3. Болезнь Грейвса (диффузно-токсический зоб). 4. Синдром Дауна (слабоположительный результат).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, САХАРНОГО ДИАБЕТА

Глюкоза (Glucose)

Основной тест в диагностике сахарного диабета.

Концентрация глюкозы в крови определяется соотношением процессов ее образования и утилизации, которые регулируются различными гормонами. Инсулин – основной гипогликемический фактор. Все остальные гормоны обладают в большей или меньшей степени контринсулярным действием.

В настоящее время наиболее часто используются энзиматические методы (глюкозоксидазный) как для лабораторного применения, так и для средств самоконтроля. Редукционные (Сомоджи-Нельсона, железоцианидный) и ортотолуидиновый методы постепенно выходят из практики. Гексокиназный, глюкозодегидрогеназный методы используются как референсные.

Стандартным способом определения глюкозы в крови в настоящее время в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической химии (International Federation of Clinical Chemistry – IFCC) должен быть метод определения глюкозы крови в венозной плазме крови.

Значения глюкозы в плазме приблизительно на 11% выше, чем в цельной крови (при нормальном гематокрите). Это различие зависит от ге-

матокрита, повышаясь на 15% при гематокрите 0,55 и понижаясь до 8% при гематокрите 0,3. Поэтому перевод уровня глюкозы в плазму проблематичен, и может быть неточен в определенных случаях. Венозные и капиллярные образцы дают примерно одинаковые значения уровня глюкозы натощак, но после еды уровень глюкозы в капиллярной крови выше. Значения глюкозы в артериальной крови приблизительно на 7% выше, чем в венозной.

Электрохимические и фотометрические глюкометры обладают достаточно большим коэффициентом отклонения от лабораторных значений – до 20%, поэтому не должны использоваться для диагностики.

Показания к применению: выявление нарушений углеводного обмена:

1. Диагностика и мониторинг сахарного диабета 1 и 2 типов.
2. Диагностика различных форм гипогликемии (подозрение на инсулиному, врожденный гиперинсулинизм, искусственная гипогликемия).
3. Диагностика преддиабета пациентам из групп риска (ожирение, заболевания щитовидной железы, надпочечников, синдром поликистозных яичников, акромегалия и т.д.) – нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе.
4. Тяжелая соматическая патология (заболевания печени, гемохроматоз, муковисцидоз, опухоли, в том числе аденомы поджелудочной железы) нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе.
5. Пациенты с синдромальной патологией, для которых характерно нарушение углеводного обмена (Синдром Дауна, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Рабсона-Менделхола и т.д.).
6. Исследование при синдроме поликистозных яичников.
7. Длительный прием лекарственных препаратов, имеющих контринсулярное действие (ГКС) или прямое повреждающее действие на клетки поджелудочной железы (L-аспарагиназа, циклоспорин, такролимус), побочное действие антипсихотических препаратов (оланзапин, zipрасидон, кветиапин, рисперидон).

Подготовка к исследованию: строго натощак утром после 12 ч голодания, исключить накануне интенсивные физические нагрузки, стрессы.

Материал для исследования: сыворотка крови, плазма крови.

Метод определения: гексокиназный, глюкозоксидазный.

Забор крови должен осуществляться в пробирки с ингибитором гликолиза – флуоридом натрия (6 мг на каждый миллилитр цельной крови) и сразу (в пределах минут) центрифугированы для выделения плазмы, затем плазма может быть заморожена.

Образец крови должен быть немедленно помещен в воду со льдом, но даже в этом случае он должен быть центрифугирован в пределах 30 мин. При несоблюдении условий могут быть получены ложно заниженные результаты.

Единицы измерения: ммоль/л; альтернативные единицы: мг/дл = мг/100 мл = мг%.

Коэффициент пересчета: мг/дл $\times$ 0,055 = ммоль/л.

Референсные значения глюкозы натощак

Возраст	Глюкоза, ммоль/л
< 1 мес.	2,8-4,4
1 мес. – 14 лет	3,3-5,6
14-60 лет	4,1-5,9
60-90 лет	4,6-6,4
> 90 лет	4,2-6,7

У недоношенных: 1,5-2,0 ммоль/л

Диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2013 гг.)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Натощак (цельная капиллярная кровь)	Через 2 часа после ГГТ
НОРМА	< 5,6	< 7,8
Сахарный диабет**	$\geq 6,1$	$\geq 11,1$ Или случайное определение***
Нарушение гликемии натощак**	5,6-6,1	< 7,8
Нарушение толерантности к глюкозе**	< 6,1	7,8-11,1

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

*** При наличии классических симптомов гипергликемии.

Критерии уровней ГПН в соответствии с критериями ADA, 2003

ГПН < 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) + нормальная гликемия натощак

ГПН ≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) и < 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) = НГН

ГПН ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) + предварительный диагноз СД (диагноз должен быть подтвержден)

Повышение значений (гипергликемия):

1. Сахарный диабет 1 и 2 типов.
2. Умеренная гипергликемия как реакция на стресс, физическую нагрузку.
3. Эндокринопатии: соматотропинома, акромегалия, тиреотоксикоз, синдром Кушинга.
4. Патология экзокринной части поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, травма, оперативные вмешательства, муковисцидоз, гемохроматоз, опухоли).
5. Синдром поликистозных яичников.
6. Прием препаратов, содержащих глюкокортикоиды, эстрогены, прогестерон, тиазиды, кофеин.
7. Кровоизлияние в мозг, черепномозговые травмы, коматозные состояния. На фоне общемозговых катастроф, ввиду нарушения центральных механизмов регуляции углеводного обмена, завышенные показатели гликемии не могут быть диагностически достоверными.

Снижение значений (гипогликемия):

1. Передозировка гипогликемических препаратов.
2. Нарушения питания (длительное голодание, синдром мальабсорбции, гастроэнтеростома)
3. Интенсивная физическая нагрузка, лихорадочные состояния.
4. Заболевания поджелудочной железы (гиперплазия, аденома или карцинома бета-клеток островков Лангерганса – инсулинома).
5. Недостаточность альфа-клеток поджелудочной железы – дефицит глюкагона.
6. Эндокринная патология, сопровождающаяся дефицитом контринсулярных гормонов (надпочечниковая недостаточность, адреногенитальный синдром, гипопитуитаризм, гипотиреоз).
7. Тяжелые заболевания печени (цирроз, гепатит, карцинома, гемохроматоз).
8. Внепанкреатические опухоли: рак надпочечника, рак желудка, фибросаркома.
9. Ферментопатии (гликогенозы – болезнь Гирке, галактоземия, нарушенная толерантность к фруктозе).

10. Отравления салицилатами, антигистаминными препаратами, хлороформом, мышьяком.

11. Прием анаболических стероидов, амфетамина, пропранолола.

Инсулин

Инсулин (Insulin) – полипептидный гормон, который образуется в скоплениях бета-клеток (островках Лангерганса) поджелудочной железы. Главный, самый мощный регулятор углеводного обмена. В норме выброс инсулина провоцируется увеличением глюкозы в крови. Повышение концентрации инсулина в крови вызывает поглощение глюкозы тканями организма, приводящее к снижению гликемии, что приводит к снижению выработки инсулина. При тяжелых хронических заболеваниях связь уровня глюкозы в крови и концентрации инсулина нарушается (сахарный диабет, инсулинома).

Показания к назначению:

1. Диагностика гипогликемических состояний.
2. Инсулинома
3. Оценка функциональных резервов и активности бета-клеток поджелудочной железы.

Подготовка к исследованию:

12-14 ч после последнего приема пищи (если нет особых указаний), утром натощак.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: пмоль/л.

Референсные значения: натощак до 3,3 пмоль/л, постпрандиально – до 28,0.

Повышение значений:

1. Инсулинома
2. Сахарный диабет 2 типа.
3. Болезни печени
4. Эндокринопатии: синдром Иценко-Кушинга, акромегалия, ожирение.
5. Миотоническая дистрофия.
6. Семейная непереносимость фруктозы, галактозы.

7. Прием лекарств (альбутерол, аминокислоты, глюконат кальция (новорожденные), даназол, глюкагон, гормон роста, леводопа, медроксипрогестерон, пероральные контрацептивы).

С-пептид

Показатель, отражающий уровень эндогенной секреции поджелудочной железы.

С-пептид (C-peptide) – белок, отщепляющийся с помощью протеаз от молекулы проинсулина в процессе синтеза инсулина. При увеличении глюкозы в крови проинсулин с помощью ферментов расщепляется на инсулин и С-пептид, которые попадают в кровь в эквимольных количествах. Концентрации инсулина и С-пептида связаны, но не совпадают ввиду разного периода полувыведения: инсулин – 4 минуты, С-пептид – 20-30 минут и отсутствия разрушения С-пептида печенью. По количеству С-пептида можно условно судить о сохранности инсулинсекреторной способности бета-клеток поджелудочной железы. Лекарственный инсулин не содержит С-пептид – можно исследовать остаточную секрецию инсулина у пациентов, находящихся на инсулинотерапии.

Показания к применению:

1. Дифференциальная диагностика сахарного диабета 1 и 2 типов (при СД 1 типа концентрация С-пептида в крови низкая или отсутствует вообще, при СД 2 типа она может долгое время оставаться в пределах нормальных значений или даже быть повышенной – гиперинсулинемия).
2. Диагностика различных форм гипогликемии (подозрение на инсулиному, врожденный гиперинсулинизм, искусственная гипогликемия).
3. Оценка остаточной функции бета-клеток с целью выбора сахароснижающей терапии. (Нормальный уровень С-пептида при СД2 типа не должен быть критерием того, что больной не нуждается в инсулинотерапии, показаниями к которой являются неудовлетворительные показатели гликемии на фоне максимальных доз сахароснижающей терапии, даже при сохранной инсулинсекреторной функции.)
4. Оценка секреции инсулина при заболевании печени.
5. Контроль после панкреатэктомии.
6. Исследование при подозрении на синдром поликистозных яичников.

Подготовка к исследованию:

6-8 ч голодания (если нет особых указаний), утром натощак.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: пмоль/л, нг/мл.

Коэффициент пересчета: нг/мл $\times$ 331 = пмоль/л

Референсные значения: менее 29,1 мкЕД/мл.

Повышение значений: 1. Сахарный диабет 2 типа. 2. Прием гипогликемических препаратов. 3. Инсулинома. 4. Соматотропинома 5. Синдром поликистозных яичников. 6. Прием препаратов, содержащих эстрогены, прогестерон, глюкокортикоиды, даназол, хлорохин.

Снижение значений: 1. Сахарный диабет 1 типа (при выявлении заболевания может быть низконормальным, но с отсутствием повышения при нагрузке глюкозой. Может определяться на низких референсных значениях в первые годы заболевания, при стаже заболевания более 3-4 лет – резко снижен или отсутствует вообще). 2. Инсулиноterapia (нормальная реакция поджелудочной железы в ответ на введение экзогенного инсулина).

Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы

Антитела к антигенам островковых клеток (anti-Islet Cell antigens). Маркер аутоиммунной деструкции клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. Антитела к островковым клеткам (бета-клеткам) поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин, обнаруживаются у 70% пациентов с сахарным диабетом 1 типа при появлении клинических симптомов заболевания. Антитела к бета-клеткам и/или другие аутоиммунные маркеры можно обнаружить за несколько месяцев и даже лет до появления классических симптомов сахарного диабета. Обнаружение аутоантител к островковым клеткам у пациентов (родственники больного с СД 1 типа) без симптомов нарушения углеводного обмена является индикатором высокого риска развития заболевания в будущем.

Показания к назначению: 1. Дифференциальная диагностика сахарного диабета 1 и 2 типов – определение аутоиммунной причины инсулита. 2. Расширенное обследование пациентов из групп риска по развитию сахарного диабета 1 типа (близкие родственники пациента с СД 2). 3. Для решения вопроса о старте инсулинотерапии в спорных клинических случаях. 4. Скрининговое обследование доноров поджелудочной железы.

Подготовка к исследованию: не требуется.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: качественный анализ. При обнаружении указывается титр антител вида 1: 245

Референсные значения: норма < 4 (1:4) или отрицательно.

Повышение значений: 1. Сахарный диабет 1 типа. 2. Предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа. 3. Здоровые люди в 0,1-0,5% случаев – носительство.

Антитела к инсулину (Anti-Insulin antibodies)

Маркер аутоиммунного процесса, разрушающего бета-клетки поджелудочной железы. Маркер аутоиммунного ответа на экзогенный инсулин в ходе инсулинотерапии.

Антитела к инсулину представляют собой один из видов аутоантител – маркеров аутоиммунного повреждения островкового комплекса поджелудочной железы. Характерны для сахарного диабета 1 типа. Маркеры аутоиммунного процесса обнаруживаются у 85-90% пациентов с сахарным диабетом 1 типа, при выявлении гипергликемии натощак, антитела к инсулину – в 37% случаев. Среди общей популяции здоровых людей аутоантитела к инсулину обнаруживаются в 1,5% случаев.

Антиинсулиновые антитела можно обнаружить за несколько месяцев и даже лет до появления клинических признаков заболевания.

Показания к назначению: маркер аутоиммунной патологии в сочетании с другими маркерами аутоиммунного процесса в бета-клетках поджелудочной железы.

1. Для решения вопроса о старте инсулинотерапии в спорных клинических случаях.

2. Расширенное обследование пациентов из групп риска по развитию сахарного диабета 1 типа (близкие родственники пациента с СД 2).

3. Скрининговое обследование доноров поджелудочной железы.

Подготовка к исследованию: не требуется.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: ЕД/мл.

Референсные значения: норма – менее 10 ЕД/мл.

Повышение значений:

1. Сахарный диабет 1 типа.

2. Предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа.

3. У здоровых людей в 1% случаев – носительство.
4. Терапия инсулинами животного происхождения.

Антитела к глутаматдекарбоксилазе (AT-GAD, GAD-AB, GADA)

Маркер аутоиммунной деструкции клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. Антитела к GAD (декарбоксилаза глутаминовой кислоты) – антитела к основному антигену бета – клеток поджелудочной железы. Присутствуют у большинства пациентов с сахарным диабетом 1А типа. У таких людей наблюдается повышенный риск других аутоиммунных расстройств. Антитела к GAD можно обнаружить за несколько месяцев и даже лет до появления клинических признаков заболевания. Могут быть обнаружены у здоровых людей в 1-2% случаев.

Показания к назначению:

1. Дифференциальная диагностика 1 и 2 типов сахарного диабета.
2. Для решения вопроса о старте инсулинотерапии в спорных клинических случаях.
3. Расширенное обследование пациентов из групп риска по развитию сахарного диабета 1 типа (близкие родственники пациента с СД 2).
4. Скрининговое обследование доноров почки или части поджелудочной железы.

Подготовка к исследованию: не требуется.

Материал для исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: ЕД/мл.

Референсные значения: норма – менее 1 Ед/мл.

Повышение значений:

1. Сахарный диабет 1 типа.
2. Предрасположенность к развитию сахарного диабета 1 типа.
3. У здоровых людей в 1-2% случаев – носительство.
4. Синдром мышечной скованности.
5. Ревматоидные заболевания.
6. Синдром Шегрена.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И АППЕТИТА

Лептин (Leptin)

Лептин (Leptin) – полипептидный гормон, имеющий в структуре более 160 аминокислотных остатков. В переводе с греческого означает «стройный, тонкий». Гормон «сытости». Принадлежит к группе адипокинов. Помимо жировой ткани синтезируется слизистой желудка, в печени, грудными железами, в костном мозге.

Функции:

- Регулирует энергетический обмен (увеличивает термогенез, подавляет аппетит).
- Стимулирует выработку эстрогенов.
- Регулирует менструальный цикл.
- Снижает выработку инсулина.
- Регулирует выработку дофамина.

Прием пищи вызывает повышение лептина к сыворотке крови, подавляя в центре гипоталамуса выработку нейропептида Y, который участвует в формировании голода, и стимулирует активность симпатической нервной системы. Снижение уровня лептина во время длительного голодания вызывает повышение аппетита и последующую прибавку массы тела. У людей с избыточным весом количество лептина повышено, при этом своевременного подавления чувства голода не наступает, вероятно, в связи с развитием лептинорезистентности, связанной с нарушением переноса гормона транспортными белками или рецепторной дисфункцией. Также гиперлептинемия приводит к подавлению секреции инсулина, вызывает резистентность скелетных мышц и жировой ткани к его воздействию, что приводит к сахарному диабету 2 типа.

Высокий уровень лептина повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в частности тромбозам. Тромб начинает образовываться в результате взаимодействия лептина и рецепторов к нему, расположенных на тромбоцитах.

Показания к назначению:

1. Комплексное обследование по поводу увеличения или снижения массы тела.
2. Нарушение менструального цикла на фоне гипотрофии, чрезмерных физических нагрузках.

3. Комплексное исследование при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

4. Дифференциальная диагностика сахарного диабета 2 типа.

5. Подозрение на генетический дефект синтеза лептина.

Подготовка к исследованию: взятие крови осуществляется утром, строго натощак, через 12-14 ч после последнего приема пищи.

Материал исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: нг/мл.

Референсные значения

Возраст	Лептин среднее значение, нг/мл	
	Женский пол	Мужской пол
< 3 лет	3,2±0,4	2,6±0,43
3-6 лет	4,8±1,2	1,6±0,4
6-9 лет	14,8±4,4	8,6±2,0
9-12 лет	24±4,8	13,8±3,6
12-15 лет	34±8,0	14,6±3,2
15-20 лет	32,8±5,2	16,8±10,8
> 20 лет	1,1-27,6	0,5-13,8

Повышение значений:

1. Ожирение.
2. Усиленное питание.
3. Сахарный диабет 2 типа.

Понижение значений:

1. Голодание, анорексия.
2. Снижение веса.
3. Ожирение, связанное с генетическим дефицитом лептина.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Тестостерон общий

Тестостерон вырабатывается клетками Лейдига семенников у мужчин, корой надпочечников и яичниками у женщин. В то же время он образуется в процессе периферического метаболизма кортикоидов. Циркулирует в крови как в свободном (свободный гормон), так и в связанном состоя-

нии (с белками плазмы). Биологически активной формой гормона является свободный тестостерон. В тканях-мишенях он превращается в более эффективный дигидротестостерон. Его инактивация в 17-кетостероиды завершается в печени.

Между выработкой тестостерона и сперматогенезом непосредственной связи нет.

Тестостерон стимулирует рост и развитие многих органов, что свидетельствует о его белково-анаболическом действии.

Тестостерон ответственен за формирование и развитие вторичных половых признаков у мужчин.

В норме уровни концентрации тестостерона в плазме крови составляют:

у мужчин – 1,30-10,20 мкг/л;

у женщин – 0,06-0,80 мкг/л.

Повышение значений:

- синдром Штейна-Ливенталя;
- адреногенитальный синдром (женщины);
- продуцирующие тестостерон новообразования яичек (мужчины);
- хромосомный набор ХУУ (мужчины);
- вирилизирующая лютеома;
- преждевременное половое созревание мальчиков;
- эктопическая секреция гонадотропинов;
- тестикулярная феминизация (резистентность к андрогенам);
- идиопатический гирсутизм;
- синдром поликистозных яичников;
- трофобластные заболевания во время беременности;
- снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ);
- физические нагрузки;
- опухоли коры надпочечников;
- экстрагонадные опухоли у мужчин, арренобластома;
- прием препаратов: даназол, дегидроэпиандростерон, финастерин, флутамид, гонадотропин, гозерелин, левоноргестрел, мифепристон, моклобемид, нилутамид, пероральные контрацептивы, фенитоин, правастатин, рифампин, тамоксифен.

Снижение значений:

- первичный или вторичный гипогонадизм (в т.ч. синдром Кляйн-фельтера и синдром Каллмана);
- синдром Дауна;
- миотоническая дистрофия;
- печеночная недостаточность;
- крипторхизм;
- уремия;
- прием андрогенов, глюкокортикоидов, таких препаратов, как даназол (в низких дозах), бузерин, карбамазепин, циметидин, циклофосфамид, ципротерон, дексаметазон, дипиридоглютетимид, гоэерелин, кетоконазол, леупролид, левоноргестрел, сульфат магния, метандростенолон, метилпреднизолон, метирапон, нафарелин (женщины), нандролон, октреотид, пероральные контрацептивы у женщин, правастатин (мужчины), преднизон, пиридоглютетимид, спиронолактон, станозолол, тетрациклин, тиоридазин.

Тестостерон свободный: референсные значения

Возраст	Пол	нг/мл	нмоль/л*
Кровь из пупочной вены	муж.	5-22	17,4-76,3
	жен.	4-16	13,9-55,5
Новорожденные (1-15 дней)	муж.	1,5-31,0	5,2-107,5
	жен.	0,5-2,5	1,7-8,7
1-3 мес.	муж.	3,3-8,0	11,5-62,5
	жен.	0,1-1,3	0,3-4,5
3-5 мес.	муж.	0,7-14,0	2,4-48,6
	жен.	0,3-1,1	1,0-3,8
5-7 мес.	муж.	0,4-4,8	1,4-16,6
	жен.	0,2-0,6	0,7-2,1
6-9 лет	муж.	0,1-3,2	0,3-11,1
	жен.	0,1-0,9	0,3-3,1
10-11 лет	муж.	0,6-5,7	2,1-19,8
	жен.	1,0-5,2	3,5-18,0
12-14 лет	муж.	1,4-15,6	4,9-54,1
	жен.	1,0-5,2	3,5-18,0
15-17 лет	муж.	80-159	278-552
	жен.	1,0-5,2	3,5-18,0
Взрослые	муж.	50-210	174-729
	жен.	1,0-8,5	3,5-29,5

* Коэффициент пересчета: нг/мл $\times$ 3,47 = нмоль/л.

Андростендиол глюкуронид

Андростендиол глюкуронид – показатель активности периферического обмена мужских половых гормонов.

Показания к назначению анализа: проведение исследования полезно в дифференциальной диагностике гирсутизма, особенно в случаях, когда имеются клинические проявления гирсутизма, но концентрация таких важных андрогенов, как тестостерон, свободный тестостерон и дигидротестостерон, находится в пределах нормальных значений.

Определяется у детей в возрасте старше 14 лет.

Норма:

женщины: 14-50 лет – 0,5-5,4 нг/мл;
старше 50 лет – 0,1-6,0 нг/мл;
мужчины: старше 14 лет – 3,4-22,0 нг/мл.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: врожденный гирсутизм, гирсутизм, сочетающийся с синдромом поликистозных яичников у женщин, врожденная гиперплазия надпочечников.

Снижение показателей: мужчины с расстройствами действия андрогенов, прием дексаметазона женщинами, страдающими гирсутизмом.

Андростендион

Андростендион (Androstenedione) – основной предшественник в биосинтезе тестостерона и эстрогена, т.е. и мужских и женских половых гормонов. В женском организме главными представителями андрогенов являются тестостерон, андростендион и дегидроэпиандро-нсульфат (ДГЭА-С). Андрогены стимулируют рост волос на лобке и подмышечных впадинах, повышают либидо и оказывают влияние на размер клитора и больших половых губ.

Показания к назначению анализа: используется в комплексе с другими исследованиями при диагностике и контроле состояний с повышенным синтезом мужских половых гормонов.

Норма: 1,6-19 нмоль/л.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей: синдром поликистозных яичников (в некоторых случаях), гирсутизм (в некоторых случаях), врожденная гиперпла-

зия надпочечников, синдром Кушинга, продукция АКТГ опухолью, гиперплазия или опухоль яичника, остеопороз у женщин.

Снижение показателей: надпочечниковая недостаточность, недостаточность яичников, серповидно-клеточная анемия.

Хорионический гонадотропин человека

Специфический гормон беременности. Позволяет диагностировать беременность уже на 1-2-м дне задержки менструации, но, из-за индивидуальных различий в скорости синтеза ХГЧ у женщин, лучше проводить исследование не ранее 3-5-дневной задержки менструации во избежание ложноотрицательных результатов. В случае сомнительных результатов тест следует повторить дважды с интервалом в 2-3 дня.

Норма:

взрослые мужчины и небеременные женщины – менее 5 Ед/мл;
беременные женщины:

Срок беременности, нед.	Уровень ХГЧ, Ед/л
2	25-300
3	1500-5000
4	10 000-30 000
5	20 000-100 000
6-11	20 000-более 225 000
12	19 000-135 000
13	18 000-110 000
14	14 000-80 000
15	12 000-68 000
16-18	8 000-58 000
19	7 000-49 000
20-28	1 600-49 000

Значения в пределах от 5 до 25 Ед/л не позволяют подтвердить или опровергнуть беременность и требуют повторного исследования через 2 дня.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей:

мужчины и небеременные женщины (исследование должно быть проведено в течение 4-5 суток после аборта) – новообразования желудочно-кишечного тракта (в т.ч. рак толстого кишечника и прямой кишки); новообразования легких, почек, матки и т. д.; прием препаратов ХГЧ; пузырь-

ный занос, рецидив пузырного заноса; семинома; тератома яичка; хорион-карцинома, рецидив хорионкарциномы;

беременные женщины – многоплодная беременность (уровень показателя возрастает пропорционально числу плодов); несоответствие реального и установленного срока беременности; прием синтетических гестагенов; пролонгированная беременность; ранний токсикоз беременных, гестоз; сахарный диабет у матери; хромосомная патология плода (наиболее часто при синдроме Дауна, множественных пороках развития плода и т.д.).

Снижение показателей:

беременные женщины – настораживающие изменения показателей – несоответствие сроку беременности, крайне медленное увеличение или отсутствие нарастания концентрации, прогрессирующее снижение концентрации, более чем на 50% от нормы – внематочная беременность (!), родовая гибель плода (во II-III триместрах); истинное перенашивание беременности; неразвивающаяся беременность; угроза прерывания (уровень гормона снижается прогрессивно, более чем на 50% от нормы); хроническая плацентарная недостаточность;

ложноотрицательные результаты (при подтвержденной другими методами беременности) – тест проведен слишком рано; внематочная беременность (!).

Свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека

В пренатальной диагностике – маркер, использующийся при дородовом контроле I и II триместров беременности для оценки риска трисомии по 21-й хромосоме (синдрома Дауна) и трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса)

В онкологии – маркер трофобластных и тестикулярных опухолей.

Показания к назначению анализа:

– беременность:

дородовый контроль I триместра беременности на выявление хромосомных аномалий плода – в сочетании с определением PAPP-A на 8-14-й неделях беременности;

дородовый контроль II триместра – в сочетании с АФП (альфа-фетопротеин) и свободным эстриолом между 15-й и 20-й неделями беременности;

особыми показаниями к исследованию являются возраст женщины старше 35 лет; наличие в семье ребенка (или в анамнезе – плода прерванной

беременности) с генетически подтвержденной болезнью Дауна, другими хромосомными болезнями, врожденными пороками развития; наследственные заболевания у ближайших родственников; радиационное облучение или другое вредное воздействие на одного из супругов до зачатия;

– диагностика и контроль трофобластных заболеваний (пузырный занос, хориокарцинома);

– диагностика опухолей половых желез.

Норма:

- взрослые мужчины – менее 5 МЕ/л
- небеременные женщины (в т.ч. после менопаузы) – менее 5 МЕ/л;
- беременные женщины в I-III триместре беременности:

Неделя беременности	Референсные значения, МЕ/л
1-2	25-300
3-4	1500-5000
4-5	10000-30000
5-6	20000-100000
6-7	50000-200000
7-8	20000-200000
8-9	20000-100000
9-11	20000-95000
11-12	20000-90000
13-14	15000-60000
15-25	10000-35000
26-37	10000-60000

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение показателей:

мужчины: тестикулярные опухоли;

женщины: хориокарцинома, пузырный занос;

беременные женщины: увеличенный риск наличия у плода трисомии по 21-й хромосоме (синдром Дауна) – повышение показателей в среднем в 2 раза.

Снижение показателей: беременные женщины – риск наличия у плода трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса).

РАРР-А

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (ПАПП-А, RAPP-A, Pregnancy-associated Plasma Protein-A) – в дородовом контроле I и начала II триместра беременности (11-14-я недели) маркер риска развития синдрома Дауна и других хромосомных аномалий плода.

Показания к назначению анализа:

- возраст женщины старше 35 лет;
- наличие в семье ребенка с болезнью Дауна, другими хромосомными болезнями, врожденными пороками развития;
- в анамнезе 2 и более самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности;
- наследственные заболевания у ближайших родственников;
- в период, предшествующий беременности, бактериальные и вирусные инфекции;
- радиационное облучение или другое вредное воздействие на одного из супругов до зачатия;
- тяжелые осложнения беременности в анамнезе

Норма:

Недели беременности	Референсные значения, Ед/л
8-9	0,17-1,54
9-10	0,32-2,42
10-11	0,46-3,73
11-12	0,79-4,76
12-13	1,03-6,01
13-14	1,47-8,54

Причины изменения нормальных показателей:

Снижение показателей: обследование в I триместре беременности – повышенный риск хромосомных аномалий плода: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Корнелии де Ланге; угроза выкидыша и остановки беременности на малых сроках.

Прогестерон

Прогестерон (Progesterone) – гормон желтого тела яичников, необходимый для осуществления всех этапов беременности. Вне беременности выработка прогестерона начинает возрастать перед овуляцией, достигая максимума в середине лютеиновой фазы и возвращаясь к исходному уров-

ню в конце цикла. Содержание прогестерона в крови беременной женщины увеличивается, повышаясь в 2 раза к 7-8-й неделе, а затем возрастая постепенно до 37-38 недель.

Особенности подготовки к сдаче анализа: забор крови назначается на 22-23-й день менструального цикла. Взятие крови производится утром натощак.

Показания к назначению анализа: выявление причин нарушений менструального цикла, выявление причин бесплодия и дисфункциональных маточных кровотечений, оценка состояния плаценты во второй половине беременности, диагностика истинного перенашивания беременности.

Норма:

• мужчины:

Возраст	Уровень прогестерона, нмоль/л
Мальчики 0-9 лет	Менее 1,1
Мальчики 9-18 лет: пубертат, стадии по Таннеру:	
1, 2, 3-я стадии	Менее 1,1
4-я стадия	Менее 3,5
5-я стадия	0,7-2,6
Мужчины 18-90 лет	0,3-2,2

• женщины:

Возраст	Уровень прогестерона, нмоль/л
Девочки 0-9 лет	Менее 1,1
Девочки 9-18 лет: пубертат, стадии по Таннеру:	
1-я стадия	Менее 1,1
2-я стадия	Менее 1,8
3-я стадия	0,3-14,4
4-я стадия	0,3-41,6
5-я стадия	0,3-30,4

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение концентрации: дисфункциональные маточные кровотечения с удлинением лютеиновой фазы; некоторые виды вторичной аменореи; дисфункция фето-плацентарного комплекса; замедленное созревание плаценты; нарушение выведения прогестерона при почечной недостаточности;

прием лекарственных препаратов: кломифен, кортикотропин, кетоназол, мифепристон, прогестерон и его синтетические аналоги, тамоксифен, вальпроевая кислота.

Снижение концентрации: ановуляторные дисфункциональные маточные кровотечения (снижение секреции прогестерона во 2-й фазе менструального цикла); хроническое воспаление внутренних половых органов; задержка внутриутробного развития плода; истинное перенашивание беременности; гиперэстрогения; плацентарная недостаточность; различные формы первичной и вторичной аменореи; угроза прерывания беременности из-за нарушения деятельности желез внутренней секреции;

прием лекарственных препаратов: ампициллин, карбамазепин, ципротерон, даназол, эпостан, эстриол, гозерелин, леупромид, пероральные контрацептивы, фенитоин, правастатин, простагландин F2.

Эстрадиол

Эстрадиол (E2, Estradiol) – наиболее активный женский половой гормон. У женщин вырабатывается в яичниках, в плаценте и в коре надпочечников под влиянием фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и пролактина.

Особенности подготовки к сдаче анализа: у женщин анализ производится на 6-7-й день менструального цикла.

Показания к назначению анализа: аменорея и олигоменорея, ановуляция, бактериальный вагиноз, бесплодие, гирсутизм, диагностика нарушений менструального цикла и способности к зачатию у взрослых женщин (в сочетании с определением гонадотропинов!), маточные кровотечения, нарушение полового созревания, остеопороз у женщин, предменструальный синдром, признаки феминизации у мужчин.

Норма:

- дети и подростки:

Возраст	Девочки, уровень эстрадиола, пмоль/л	Мальчики, уровень эстрадиола, пмоль/л
0-1 год	Менее 155	Менее 86
1-5 лет	Менее 98	Менее 84
5-10 лет	Менее 138	Менее 69
10-14 лет	Менее 355	Менее 113
14-18 лет	Менее 953	Менее 182

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение концентрации:

гормонсекретирующая опухоль яичников; гиперэстрогения; цирроз печени; кисты яичников; эстрогенсекретирующая опухоль яичек;

прием лекарственных препаратов – анаболические стероиды, карбамзепин, циметидин, кломифен (в постменопаузе у женщин), кетоконазол (у гиперандрогенных женщин), мифепристон (у пациентов с менингиомами), нафарелин (при подкожном введении при синдроме поли-кистоза яичников), фенитоин, тамоксифен, тролеандомицин, вальпроевая кислота; пероральные контрацептивы группы эстрогенов.

Снижение концентрации:

вирильный синдром; гиперпролактинемия; гипогонадизм; гипофизарный нанизм; интенсивная физическая нагрузка у нетренированных женщин, при значительной потере веса, диете с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров, у вегетарианцев, у курящих беременных в ранние сроки; недостаточность лютеиновой фазы; синдром Шершевского-Тернера; тестикулярная феминизация; угроза прерывания беременности из-за нарушения функции желез внутренней секреции; хронический простатит; хроническое воспаление внутренних половых органов;

прием лекарственных препаратов: аминоглютетимид, бузерелин, циметидин, ципротерон, даназол, дексаметазон, эпостан, мегестрол, мифепристон (при выкидыше), моклобемид, нафарелин, нандролон, октреотид, пероральные контрацептивы, правастатин.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Эритропоэтин

Эритропоэтин – важнейший регулятор кроветворения, гормон, вызывающий повышение продукции эритроцитов (эритропоэза). У взрослого человека он образуется преимущественно в почках, а в эмбриональном периоде практически полностью – в печени плода.

Показания к назначению анализа: диагностика анемий и полицитемий.

Норма: в возрасте от 2 до 90 лет – 530 мЕд/мл.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение концентрации: анемии, вторичная полицитемия (например, гипоксия на больших высотах, хронические обструктивные за-

болевания легких, легочный фиброз), эритропоэтин-секретирующие опухоли, беременность, поликистоз почек, отторжение почечного трансплантата, умеренное кровотечение у здорового человека.

Снижение концентрации: анемии при хронических воспалительных, инфекционных, онкологических заболеваниях, первичная (истинная) полицитемия, почечная недостаточность.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Гастрин

Гастрин – основной гормон желудочнокишечного тракта. Основными физиологическими стимулами образования гастрина служат прием белковой пищи и снижение кислотности желудочного сока.

Показания к назначению анализа: рецидивирующие язвы желудочнокишечного тракта, язвы необычной локализации.

Норма: 13-115 мкЕд/мл.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение концентрации:

гиперплазия клеток желудочного дна, пернициозная анемия, рак желудка, синдром Золлингера-Эллисона, стеноз привратника желудка, хроническая почечная недостаточность, хронический атрофический гастрит, язва желудка;

прием лекарственных препаратов – аминокислоты (перорально), карбонат кальция (перорально), хлорид кальция (внутривенно), катехоламины, циметидин (стимуляция пищей), кофе (кофеин), инсулин, омепразол.

Снижение концентрации:

удаление антральной части желудка с ваготомией, снижение функции щитовидной железы;

лекарственные препараты – атропин (внутримышечно), секретин (у здоровых).

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

Кальцитонин

Кальцитонин – регулятор метаболизма кальция, является пептидом, состоящим из 32 аминокислот. Синтезируется в С-клетках щитовидной железы, регулируется гастроэнтеропанкреатическими гормонами, в частности гастрином. Кальцитонин – антагонист паратгормона. В онкологии – маркер опухолевой патологии щитовидной железы.

Особенности подготовки к сдаче анализа: кровь лучше сдавать утром, после ночного периода голодания. Пациент должен находиться в полном покое в течение 30 минут перед взятием крови.

Показания к назначению анализа: диагностика опухолей щитовидной железы, оценка эффективности хирургического лечения и последующий контроль.

Норма:

- мужчины – 0-8,4 пг/мл;
- женщины – 0-5,0 пг/мл.

Причины изменения нормальных показателей:

Повышение концентрации:

значительное повышение – более 100 пг/мл – медулярная карцинома, лейкемия, лейкозы;

умеренное повышение – алкогольный цирроз; беременность; доброкачественные опухоли легких; другие виды опухолей, особенно нейроэндокринной природы; лейкемия; рак щитовидной железы; некоторые случаи рака легких, молочной или поджелудочной желез; панкреатит; пернициозная анемия; синдром Золлингера-Эллисона; тиреоидит; уремия; феохромоцитома; хроническая почечная недостаточность; хронические воспалительные заболевания.

Снижение концентрации: физиологическое снижение с возрастом.

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон (паратгормон, паратирин, ПТГ, Parathyroid hormone, PTH) – регулятор обмена кальция и фосфора.

Полипептидный гормон, один из основных регуляторов кальциевого обмена в организме. Вырабатывается паращитовидными железами, секреция гормона находится под влиянием изменений уровня кальция крови.

Функции:

- снижает выделение кальция,
- увеличивает выделение фосфора из организма с мочой, действуя на канальцы почек,
- способствует поступлению кальция и фосфата из костей в кровь, угнетая активность остеобластов,
- активирует остециты и остеокласты, способствует увеличению пула остеокластов.
- опосредованно усиливает всасывание кальция в кишечнике.

Нормальное изменение уровня характеризуется циркадным ритмом с максимальными значениями в 14-16 часов и снижением до базального уровня в 8 часов утра.

Показания к назначению анализа:

1. Гиперкальциемия; гипокальциемия.
2. Оценка уровня паратгормона у пациентов с хронической почечной недостаточностью, пациентов на гемодиализе с целью оценки метаболизма костной ткани.
3. Диагностика заболеваний костной ткани (остеопороз, кистозные изменения костей, псевдопереломы длинных костей, остеосклероз тел позвонков).
4. Мочекаменная болезнь (рентгено-позитивные камни).
5. Диагностика МЭН-1 и МЭН-2 (множественной эндокринной неоплазии 1 и 2 типов).

Подготовка к исследованию: 1. Кровь лучше сдавать утром, после ночного периода голодания. 2. Накануне забора крови исключить алкоголь, физическую нагрузку. 3. Отменить прием тиазидных диуретиков минимум за неделю до исследования. 4. В день исследования пациент должен находиться в полном покое в течение 30 минут перед взятием крови.

Материал исследования: сыворотка крови.

Метод определения: иммуноанализ.

Единицы измерения: пмоль/л, альтернативные единицы: пг/мл.

Коэффициент пересчета: пг/мл $\times 0,105$ = пмоль/л.

Референсные значения:

Возраст	Уровень гормона, пмоль/л
До 17 лет	1,3-10
17-70 лет	0,7-5,6
Старше 70 лет	0,5-12,0

Повышение показателей: 1. Первичный гиперпаратиреоз (аденома паращитовидных желез, гиперплазия, карцинома). 2. Вторичный гиперпаратиреоз, в том числе при хронических заболеваниях почек, дефиците витамина Д. 3. Синдром Золлингера-Эллисона. 4. Псевдоподагра. 5. Травма спинного мозга. 6. Семейная медуллярная карцинома. 7. МЭН – множественная эндокринная неоплазия I, II, II b типов. 8. Третичный гиперпаратиреоз. 9. Псевдогипопаратиреоз (периферическая резистентность). 10 Прием антиконвульсантов, кортикостероидов, лития, фосфатов, рифампицина.

Снижение значений: 1. Аутоиммунный гипопаратиреоз. 2. Последствия тиреоидэктомии. 3. Саркоидоз. 4. Непаратиреоидная гиперкальциемия. 5. Гипертиреоз. 6. Хроническая гипомagneмия (в частности, при алкоголизме). 7. Транзиторная гипокальциемия новорожденных. 8. Синдром Ди Джорджи. 9. Гипервитаминоз витамина Д, прием лекарственных препаратов: циметидин, пиндолол, пропранолол.

ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АНТИГЕН (ПСА)

Специфический антиген, содержащийся в секрете предстательной железы. ПСА – гликопротеин с молекулярной массой 34 000 дальтон, обладающий ферментативной активностью. Он выделяется клетками эпителия канальцев, как здоровых, так и пораженных новообразованиями предстательной железы.

Определение ПСА проводится иммуноферментным методом.

ПСА используется для диагностики аденомы, рака предстательной железы. Рекомендуется определять ПСА всем здоровым мужчинам после 40 лет и мужчинам, имеющим жалобы на нарушения мочеиспускания, более раннего возраста.

Показатели нормы. В плазме крови у мужчин до 40 лет – меньше 2,50 мкг/л (Камышников В.С.), после 40 лет – меньше 4,00 мкг/л, пограничные значения – 5,00-10,00 мкг/л. **Однако показатели выше 4,5 мкг/л должны насторожить пациента и врача-уролога** и требуют проведения повторных исследований ПСА и биопсии простаты (амбулаторная процедура), поскольку только биопсия может дать ответ на отсутствие или наличие онкологического процесса в предстательной железе. А ранняя терапия рака предстательной железы (брахитерапия, оперативное вмешательство и др.) прогностически наиболее оптимистична.

СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА Д В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Витамин Д, являющийся прогормоном, играет большую роль в обмене веществ, иммунной системе. К витамину Д имеются рецепторы практически во всех органах и системах. Он играет исключительную роль в формировании костной системы ребенка. Ранняя диагностика недостаточности витамина Д возможна только при измерении определенных биохимических параметров, прежде всего уровней его метаболитов в крови.

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином Д является содержание кальцитриола – 25(ОН)Д как в сыворотке, так и в плазме. Кальцитриол включает в себя витамин Д, полученный из пищевых продуктов, и витамин Д, синтезируемый в коже после пребывания на солнце. Другая активная форма витамина Д – кальцитриол (1,25(ОН)₂Д) в течении 4 часов распадается и циркулирует в крови в 1000 раз меньшей концентрации. Следовательно, кальцитриол является метаболитом витамина Д, который используется для определения его статуса в организме человека.

Адекватный уровень витамина Д определяется как концентрация 25(ОН)Д более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Недостаточность – как 21-30 нг/мл (51-75 нмоль/л). Дефицит – менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) (Национальная программа РФ. Недостаточность витамина Д у детей и подростков. М., 2018).

9. ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Емкость мочевого пузыря

У новорожденного	30 мл
До 1 года	35-50 мл
1-3 года	50-90 мл
3-5 лет	100-150 мл
5-9 лет	200 мл
9-12 лет	200-300 мл
12-15 лет	300-400 мл

Число мочеиспусканий в сутки (по Н.А. Геппе)

Период новорожденности	20-25
6-12 мес.	15-16
1-3 года	7-8
3-7 лет	5-6
7-15 лет	5-6
Старше 15 лет	4-5

Суточное количество мочи у детей до 10 лет можно рассчитать по формуле $600 + 100 \times (n - 1)$, где n – возраст (в годах); 600 – суточный диурез годовалого ребенка (Геппе Н.А., 2008).

ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОЧИ. ОБЩИЕ СВОЙСТВА

1. Общее количество мочи (суточный диурез)

Референсные значения

Возраст	Суточный диурез (в мл)
Новорожденный	0-60
1-й день	0-68
2-й день	0-82
3-й день	0-96
4-й день	5-180
5-й день	20-217
6-й день	42-268
7-й день	40-302
8-й день	59-330

Возраст	Суточный диурез (в мл)
9-й день	57-355
10-й день	106-320
11-й день	120-217
12-й день	207-246
1-5 лет	600-900
5-10 лет	700-1200
10-14 лет	1000-1500
Взрослые женщины	1000-1600
Взрослые мужчины	1000-2000

Диурез и плотность мочи

Возрастная группа	Общий диурез, мл	Плотность мочи	Диурез, мл/кг
Недоношенные	90-125	1005	50
Новорожденные	96	1012	-
1 нед.	100-350	1009	75
1 мес.	150-400	1009	80
6 мес.	250-500	1012	-
12 мес.	300-600	1014	45
2-5 лет	520	1015	40
5-8 лет	700	1016	36
8-11 лет	850	1017	36
11-15 лет	1100	1018	30
Взрослые	1500	1018	20

Полиурия

Полиурия – увеличение суточного количества мочи более 2000 мл. Как правило, полиурия сочетается с повышенной жаждой и употреблением большого количества жидкости.

Причины полиурии:

- усиленный питьевой режим;
- беременность;
- эмоциональный стресс;
- хронические заболевания почек;
- схождение отеков, особенно на фоне мочегонной терапии;
- сахарный диабет;
- хроническая почечная недостаточность.

Олигурия

Олигурия – уменьшение количества мочи, выделяемой за сутки, до 500 мл и менее.

Причины олигурии:

- острое заболевание почек;
- острое инфекционное заболевание;
- острое отравление;
- гемолитико-уремический синдром;
- сердечная недостаточность;
- механическое сдавление мочеточников;
- шок;
- болевой синдром;
- стресс;
- обильный понос и рвота;
- лихорадка.

Анурия

Анурия – уменьшение количества мочи менее 200 мл в сутки вплоть до полного прекращения ее выделения.

Причины анурии:

- почечная недостаточность;
- падение артериального давления;
- острый токсикоз, эксикоз.

Ишурия

При ишурии моча почками вырабатывается, но не выделяется из переполненного мочевого пузыря. Это острое состояние, требующее немедленного обращения к урологу.

Причины ишурии:

- атония мочевого пузыря;
- сужение мочеиспускательного канала (самая частая причина у мужчин – сдавление мочеиспускательного канала аденомой предстательной железы);
- острый простатит;
- стресс;
- психологический дискомфорт больного.

НИКТУРИЯ

В норме соотношение дневного и ночного диуреза 3:1 или 4:1. При никтурии это соотношение меняется в сторону увеличения ночного диуреза, иногда объем ночного диуреза превышает дневной.

Причины никтурии:

- заболевания почек, особенно у людей пожилого возраста;
- хроническая канальцевая недостаточность (диурез ночной превалирует над дневным);
- аденома предстательной железы;
- несахарный диабет.

ПОЛЛАКИУРИЯ

Поллакиурия может быть у здоровых при купании в соленой воде, охлаждении.

Учащенное мочеиспускание до 7-8 раз и более в сутки.

Причины поллакиурии:

- прием большого количества жидкости;
- воспаление мочевыводящих путей;
- аденома предстательной железы;
- эмоциональный стресс;
- переохлаждение;
- прием мочегонных препаратов.

ДИЗУРИЯ

Под дизурией понимают расстройство диуреза, проявляющееся несколькими вышеперечисленными симптомами одновременно: учащенное болезненное и/или затрудненное мочеиспускание. Важно выяснить у родителей наличие симптома «натуживания» при мочеиспускании, что свойственно рефлюксной болезни мочевыводящих путей.

Причины дизурии:

- инфекционно-воспалительные процессы в мочевыводящих путях;
- отхождение камней по мочеточникам.

2. Цвет мочи

Референсные значения: соломенно-желтый цвет.

В норме пигмент мочи урохром придает моче желтую окраску различных оттенков в зависимости от степени насыщения им мочи. Иногда может изменяться только цвет осадка: например, при избытке уратов осадок имеет коричневатый цвет, мочевой кислоты – желтый, фосфатов – белесоватый.

Повышение интенсивности окраски – следствие потерь жидкостей организмом: отеки, рвота, понос. Изменение цвета мочи может быть результатом выделения красящих соединений, образующихся в ходе органических изменений или под воздействием компонентов рациона питания, принимавшихся лекарств, контрастных средств.

Цвет мочи	Состояние	Красящие вещества
Темно-желтый	Отеки, ожоги, рвота, понос, застойные отеки при сердечной недостаточности	Большая концентрация урохромов
Бледный, водянистый, бесцветный	Несахарный диабет, сниженная концентрационная функция почек, прием диуретиков, гипергидратация	Низкая концентрация урохромов
Желто-оранжевый	Прием витаминов группы В, фурагина	
Красноватый, розовый	Употребление в пищу ярко-окрашенных фруктов и овощей, например, свеклы, моркови, черники, лекарств – антипирина, аспирина	
Красный	Почечная колика, инфаркт почки	Наличие эритроцитов в моче, присутствие гемоглобина, порфирина, миоглобина
Цвет «мясных помоев»	Острый гломерулонефрит	Гематурия (измененная кровь)
Темно-бурый	Гемолитическая анемия	Уробилинурия
Красно-коричневый	Прием метронидазола, сульфаниламидов, препаратов на основе толлокнянки. Отравление фенолами	

Цвет мочи	Состояние	Красящие вещества
Черный	Болезнь Маркиафава-Микелли (пароксизмальная ночная гемоглобинурия) Алкаптонурия Меланома	Гемоглобинурия Гомогентизиновая кислота Меланин (меланурия)
Цвет пива (желто-бурый)	Паренхиматозная желтуха (вирусный гепатит)	Билирубинурия, уробилиногенурия
Зеленовато-желтый	Механическая (обтурационная) желтуха – желчнокаменная болезнь, рак головки поджелудочной железы	Билирубинурия
Белесоватый	Наличие фосфатов или липидов в моче	
Молочный	Лимфостаз почек, инфекция мочевыводящих путей	Хилурия, пиурия

3. Прозрачность мочи

Референсные значения: прозрачная.

Помутнение мочи может быть результатом наличия в моче эритроцитов, лейкоцитов, эпителия, бактерий, жировых капель, выпадения в осадок солей (уратов, фосфатов, оксалатов) и зависит от концентрации солей, рН и температуры хранения мочи (низкая температура способствует выпадению солей в осадок). При длительном стоянии моча может стать мутной в результате размножения бактерий. В норме небольшая мутность может быть обусловлена эпителием и слизью.

4. Относительная плотность (удельный вес)

Референсные значения

Возраст	Относительная плотность
Дети до 10 дней	1008-1018
2-3 года	1010-1017
4-9 лет	1012-1020
10-12 лет	1011-1025
Дети старше 12 лет, взрослые	1010-1022

Относительная плотность мочи зависит от количества выделенных органических соединений (мочевины, мочевой кислоты, солей) и электролитов – Cl, Na и K, а также от количества выделяемой воды. Чем выше диурез, тем меньше относительная плотность мочи.

Относительная плотность мочи

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Новорожденные – 1012; дети от года – 1002-1006; взрослые – 1,008-1,026; в пробе Зимницкого максимальная относительная плотность мочи выше 1020; концентрационный индекс 3,0	Повышено	Состояния со снижением почечной перфузии, но интактным механизмом концентрации, неадекватная секреция вазопрессина, неконтролируемый сахарный диабет, протеинурия; гломерулонефрит, нефротический синдром, застойная почка при сердечной недостаточности (1031-1035 и больше); токсикоз беременных; при введении декстрана, рентгеноконтрастных средств
	Снижено	Поражение почечных канальцев, хроническая почечная недостаточность (гипостенурия, относительная плотность меньше 1018, концентрационный индекс ниже 1,8); нефрогенный или идиопатический несахарный диабет, психогенный несахарный диабет, злокачественная гипертензия; изостенурия при полной потере функции и осмотического концентрирования (относительная плотность 1010, концентрационный индекс 1,0)

Повышение относительной плотности (> 1030 г/л):

- глюкоза в моче при неконтролируемом сахарном диабете;
- белок в моче (протеинурия) при гломерулонефрите, нефротическом синдроме;
- лекарства и (или) их метаболиты в моче;
- внутривенное вливание маннитола, декстрана или рентгеноконтрастных средств;
- малое употребление жидкости;
- большие потери жидкости (рвота, понос);

- токсикоз беременных;
- олигурия.

Снижение относительной плотности (< 1010 г/л):

- несахарный диабет (нефрогенный, центральный или идиопатический);
- хроническая почечная недостаточность;
- острое поражение почечных канальцев;
- полиурия (в результате приема мочегонных, обильного питья).

5. pH мочи

Референсные значения: 5,0-7,0.

Свежая моча здоровых людей может иметь разную реакцию (pH от 4,5 до 8), обычно реакция мочи слабокислая (pH между 5 и 6). Колебания pH мочи обусловлены составом питания: мясная диета обуславливает кислую реакцию мочи, преобладание растительной и молочной пищи ведет к защелачиванию мочи. Изменения pH мочи соответствуют изменениям pH крови; при ацидозах моча имеет кислую реакцию, при алкалозах – щелочную. Иногда происходит расхождение этих показателей.

При хронических поражениях канальцев почек (тубулопатиях) в крови наблюдается гиперхлорный ацидоз, а реакция мочи щелочная, что связано с нарушением синтеза кислоты и аммиака в связи с поражением канальцев. Бактериальное разложение мочевины в мочеточниках или хранение мочи при комнатной температуре приводит к защелачиванию мочи. Реакция мочи влияет на характер солеобразования при мочекаменной болезни: при pH ниже 5,5 чаще образуются мочекислые, при pH от 5,5 до 6,0 – оксалатные, при pH выше 7,0 – фосфатные камни.

Повышение (pH > 7):

- метаболический и дыхательный алкалоз;
- хроническая почечная недостаточность;
- почечный канальцевый ацидоз (тип I и II);
- гиперкалиемия;
- первичная и вторичная гиперфункция паращитовидной железы;
- диета с большим содержанием фруктов и овощей;
- длительная рвота;
- инфекции мочевыделительной системы, вызванные микроорганизмами, расщепляющими мочевины;

- введение некоторых лекарственных препаратов (адреналина, никотинамида, бикарбонатов);
- новообразования органов мочеполовой системы.

Снижение (рН около 4):

- метаболический и дыхательный ацидоз;
- гипокалиемия;
- обезвоживание;
- голодание;
- сахарный диабет;
- туберкулез;
- лихорадка;
- выраженная диарея;
- прием лекарственных препаратов: аскорбиновой кислоты, кортикотропина, метионина;
- диета с высоким содержанием мясного белка, клюквы.

6. Белок в моче (протеинурия)

Референсные значения: *отсутствует или следы (0,025-0,1 г/сут).*

Белок в моче – один из важных лабораторных признаков патологии почек. Небольшое количество белка в моче (физиологическая протеинурия) может быть и у здоровых людей, но выделение белка с мочой не превышает в норме 0,080 г/сут в покое и 0,250 г/сут при интенсивных физических нагрузках, после долгой ходьбы (маршевая протеинурия). Нормой концентрации белка в утренней моче обычно считают $< 0,033$ г/л. Белок в моче может также обнаруживаться у здоровых людей при сильных эмоциональных переживаниях, переохлаждении, физической нагрузке. У подростков встречается ортостатическая протеинурия (в вертикальном положении тела).

Через мембрану почечных клубочков в норме большая часть белков не проходит, что объясняется большим размером белковых молекул, а также их зарядом и строением. При минимальных повреждениях в клубочках почек наблюдается прежде всего потеря низкомолекулярных белков (преимущественно альбумина), поэтому при большой потере белка часто развивается гипоальбуминемия. При более выраженных патологических изменениях в мочу попадают и более крупные белковые молекулы. Эпителий канальцев почек физиологически секретирует некоторое количество белка (белок Тамм-Хорсфалля). Часть белков мочи может поступать из мочеполового тракта (мочеточник, мочевого пузыря, мочеиспускательный

канал). Содержание этих белков в моче резко повышается при инфекциях, воспалении или опухолях мочевого тракта.

Протеинурия (появление в моче белка в повышенном количестве) может быть преренальной (связанной с усиленным распадом тканей или появлением в плазме патологических белков), ренальной (обусловленной патологией почек) и постренальной (связанной с патологией мочевыводящих путей). Появление в моче белка является частым неспецифическим симптомом патологии почек. При ренальной протеинурии белок обнаруживается как в дневной, так и ночной моче. По механизмам возникновения ренальной протеинурии различают клубочковую и канальцевую протеинурию. Клубочковая протеинурия связана с патологическим изменением барьерной функции мембран почечных клубочков. Массивная потеря белка с мочой (> 3 г/л) всегда связана с клубочковой протеинурией. Канальцевая протеинурия обусловлена нарушением реабсорбции белка при патологии проксимальных канальцев.

Наличие белка в моче (протеинурия):

- нефротический синдром;
- диабетическая нефропатия;
- гломерулонефрит;
- нефросклероз;
- нарушенная абсорбция в почечных канальцах (синдром Фанкони, отравление тяжелыми металлами, саркоидоз, серповидноклеточная патология);
- миеломная болезнь (белок Бенс-Джонса в моче) и другие парапротеинемии;
- нарушение почечной гемодинамики при сердечной недостаточности, лихорадке;
- злокачественные опухоли мочевых путей;
- цистит, уретрит и другие инфекции мочевыводящих путей.

Белок (протеинурия)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствует	0,66-1,0‰ (0,66-1,0 г/л) Умеренная протеинурия	Гнойная инфекция, гипертермия, травма, инфаркт или некроз любой локализации, диабетическая, гипертоническая нефропатия, опухоли, гломерулонефрит, пиелонефрит, амилоидоз, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ортостатическая протеинурия, атеросклеротический нефросклероз

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
	1,0-3,0‰ (1,0-3,0 г/л) Протеинурия средней степени	Гломерулонефрит, гнойный пиелонефрит, тяжелая диабетическая нефропатия, синдром длительного сдавления, массивный гемолиз, амилоидоз, олигоурическая стадия почечной недостаточности, парапротеинемические гемобластозы
	Более 3,0‰ (3,0 г/л) Высокой степени	Нефротический синдром – гломерулонефрит, амилоидоз, диабетическая нефропатия, парапротеинемические гемобластозы, тромбоз почечных вен, системные васкулиты
	Селективная	Выделение низкомолекулярных белков связано с повреждением клубочкового фильтра, диагностическое значение уточняется
	Неселективная	Выделение крупномолекулярных белков – диагностическое значение отсутствует
	Бенс-Джонса	Парапротеинемические гемобластозы – чувствительность теста зависит от метода исследования
	М-градиент в моче	Парапротеинемические гемобластозы – высокоспецифичный тест

Типы органической протеинурии
(по Л.В. Козловской, А.Ю. Николаеву, 1984)

Тип	Выделение	Состав мочевого белка	Основные нозологические формы
Клубочковая	0,1-20 г/сут	Альбумин, трансферрин, α_2 -макроглобулин, γ -глобулин	Гломерулонефрит (острый и хронический), амилоидоз, диабетический гломерулосклероз, тромбоз почечных вен, застойная почка, гипертоническая болезнь, нефросклероз
Канальцевая	Менее 2,0 г/сут	Альбумин, β_2 -микроглобулин, лизоцим, легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса)	Острый канальцевый некроз, интерстициальный нефрит, хроническое отторжение почечного трансплантата, калийпеническая нефропатия, генетические тубулопатии
«Избыточная» («переполнения»)	0,1-20 г/сут	Легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса), миоглобин, гемоглобин, лизоцим	Миеломная болезнь, гемолиз, рабдомиолиз, миопатии, моноцитарный лейкоз, бронхогенный рак

Протеинурия суточная

Подсчет суточной потери белка проводится в суточной моче или пробе Зимницкого (с определением белка в каждой порции).

Характеристика: исследование уровня белка в суточной моче с последующим расчетом суточной его потери.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
До 50 мг	Выше нормы, но менее 3 г/сут	Протеинурия при всех нефропатиях, парапротеинемических гемобластозах, интоксикациях, лихорадочных состояниях
	Более 3 г/сут	Нефротический синдром (амилоидоз, гломеруло-нефрит, тромбоз почечных вен, сахарный диабет), парапротеинемические гемобластоzy

Степени протеинурии

Небольшая – до 1 г в сутки	Умеренная – от 1 до 2,5 г в сутки	Выраженная – более 2,5-3 г в сутки
----------------------------	-----------------------------------	------------------------------------

Гемоглобин мочи

Характеристика: качественная реакция на гемоглобин при отсутствии микро-, макрогематурии.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствует	Имеется	Внутрисосудистый гемолиз

7. Глюкоза в моче

Референсные значения: *отсутствует или следы (0,03-005 г/л).*

Глюкоза в моче в норме отсутствует или обнаруживается в минимальных количествах до 0,8 ммоль/л, так как у здоровых людей вся глюкоза крови после фильтрации через мембрану почечных клубочков полностью всасывается обратно в канальцах. При концентрации глюкозы в крови более 10 ммоль/л – превышении почечного порога (максимальной способности почек к обратному всасыванию глюкозы) или при снижении почечного порога (поражении почечных канальцев) глюкоза появляется в моче – наблюдается глюкозурия.

Обнаружение глюкозы в моче имеет значение для диагностики сахарного диабета, а также мониторинга (и самоконтроля) антидиабетической терапии.

Повышение уровня (глюкозурия):

- сахарный диабет;
- острый панкреатит;
- гипертиреозидизм;
- почечный диабет;
- стероидный диабет (прием анаболиков у диабетиков);
- отравление морфином, стрихнином, фосфором;
- демпинг-синдром;
- синдром Кушинга;
- инфаркт миокарда;
- феохромоцитома;
- большая травма;
- ожоги;
- тубулоинтерстициальные поражения почек;
- беременность;
- прием большого количества углеводов.

8. Кетоновые тела

Референсные значения: *отсутствуют (меньше 50 мг/сут).*

Кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты) образуются в результате усиленного катаболизма жирных кислот. Определение кетоновых тел важно в распознавании метаболической декомпенсации при сахарном диабете. Инсулинзависимый ювенильный диабет часто впервые диагностируется по появлению кетоновых тел в моче. При неадекватной терапии инсулином кетоацидоз прогрессирует. Возникающие при этом гипергликемия и гиперосмолярность приводят к дегидратации, нарушению баланса электролитов, кетоацидозу. Эти изменения вызывают нарушения функции ЦНС и ведут к гипергликемической коме.

Обнаружение кетоновых тел в моче (кетонурия):

- сахарный диабет (декомпенсированный – диабетический кетоацидоз);
- прекоматозное состояние, церебральная (гипергликемическая) кома;
- длительное голодание (полный отказ от пищи или диета, направленная на снижение массы тела);

- тяжелая лихорадка;
- алкогольная интоксикация;
- гиперинсулинизм;
- гиперкатехоламинемия;
- отравление изопропранололом;
- эклампсия;
- гликогенозы I, II, IV типов;
- недостаток углеводов в рационе.

9. Пигментные тела

Референсные значения: отсутствуют (меньше 6 мг/сут).

10. Вещества азотистого обмена

Референсные значения: 6-17 г/сут общего азота;
400-1200 ммоль/сут.

- **Мочевина** (20-35 г/сут).
- **Мочевая кислота** (0,27-0,80 г/сут).
- **Креатинин** (мужчины: 1-2 г/сут; женщины: 0,5-1,6 г/сут).

Повышено: физическая нагрузка, акромегалия, сахарный диабет, гигантизм, гипотиреоз, первичный гипогонадизм, инфекционные заболевания.

Снижено: гипертиреоз, анемия, мышечная атрофия, паралич, острый дерматомиозит, хронические заболевания почек, лейкоз.

- **Креатин** (отсутствует).

Повышено: богатое мясом питание, некроз или атрофия скелетных мышц, дерматомиозит, эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипертиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, евнухоидизм), острый ревматоидный артрит, лейкоз, инфекции, ожоги, переломы костей.

- **Индикан** (40-60 мкмоль/сут).
- **Аммиак** (0,6-1,3 г/сут).

11. Качественный состав суточной мочи

Вещество	Единица измерения	Количество выводимого вещества			
		До 1 года	До 6-7 лет	До 14 лет	Взрослые
Адреналин	нмоль	5,5-8,2	5,5-8,2	7,1-32,7	30-80
Азот общий	ммоль	9,3-228	321-571	643-710	710-1290
Альдостерон	нмоль	1,4-5,8	в среднем 12,5	в среднем 12,5	1,9-3,6
Аммиак	мкмоль	40-207	40-207	40-207	10-107
Белок	г	0,12-0,15	0,12-0,15	0,12-0,15	до 0,05
Ванилилминдальная кислота	мкмоль	до 10,1	5,1-25,3	5,1-25,3	2,5-38,0
Глюкоза	ммоль	0,089-0,72	0,089-0,72	0,089-0,72	до 1,11
Железо	нмоль	0,1-2,0	0,1-2,0	0,1-2,0	0,1-2,0
Калий	ммоль	до 18	36-46	36-46	25-125
Кальций	ммоль	0,5-2,5	1,5-4,0	1,5-4,0	2,5-7,5
Креатин	ммоль	0,04-0,53	около 0,26	1,22-2,14	до 0,38 до 0,76
Креатинин	ммоль	0,24-0,81	2,4-3,7	4,5-12,6	7,1-17,7 5,3-15,9
Магний	ммоль	0,82-1,65	1,65-3,30	3,30-8,20	3,0-5,0
Медь	мкмоль	0,24-1,35	0,24-1,35	0,24-1,35	0,24-0,79
Мочевая кислота	ммоль	0,24-0,71	0,71-2,02	2,38-6,01	2,38-5,95
Мочевина	ммоль	12-95	83-183	до 333	330-580
Натрий	ммоль	до 30	20-60	50-120	170-260
Норадреналин	нмоль	до 24,8	5,3-40,2	до 69,2	20-240
Оксалаты	мкмоль	171-228	171-228	171-228	171-570
17-оксикортикостероиды	мкмоль	1,5-2,9	2,9-16,2	2,9-16,2	11,6-34,8 11,6-23,2
17-кетостероиды	мкмоль	до 3,5	до 6,9	10,4-35,0	23,0-80,0 22,0-60,0
Сера общая	ммоль	0,25-4,6	12,4-34,1	около 52,7	46,5-114,7
Фосфор неорганический	ммоль	до 9,7	до 19,4	до 32,3	12,9-42,0
Хлориды	ммоль	2-10	15-40	15-40	110-250

МОЧЕВОЙ ОСАДОК

1. Эпителиальные клетки

0-3 в поле зрения.

Клетки эпителия почти постоянно присутствуют в осадке мочи. Эпителиальные клетки, происходящие из разных отделов мочеполовой системы, различаются (обычно выделяют плоский, переходный и почечный эпителий).

Клетки плоского эпителия, характерного для нижних отделов мочеполовой системы, встречаются в моче у здоровых людей, и их присутствие обычно имеет небольшое диагностическое значение. Количество плоского эпителия в моче повышается при инфекции мочевыводящих путей.

Повышенное количество клеток переходного эпителия может наблюдаться при циститах, пиелонефрите, почечнокаменной болезни.

Присутствие в моче почечного эпителия свидетельствует о поражении паренхимы почек (наблюдается при гломерулонефритах, пиелонефритах, некоторых инфекционных заболеваниях, интоксикациях, расстройствах кровообращения). Наличие клеток почечного эпителия в количестве более 15 в поле зрения через 3 дня после пересадки является ранним признаком угрозы отторжения аллотрансплантата.

Обнаружение клеток почечного эпителия:

- пиелонефрит;
- интоксикация, прием салицилатов, кортизола, фенаcetина, препаратов висмута, отравление солями тяжелых металлов, этиленгликолем);
- тубулярный некроз;
- отторжение почечного трансплантата;
- нефросклероз.

2. Лейкоциты

Норма: мужчины: *0-5 в поле зрения;*
женщины: *5-8 в поле зрения.*

Повышенное количество лейкоцитов в моче (лейкоцитурия) – симптом воспаления почек и/или нижних отделов мочевого тракта. При хроническом воспалении лейкоцитурия более надежный тест, чем бактериурия, которая часто не определяется. При очень большом количестве лейкоцитов гной в моче определяется макроскопически – это так называемая

пиурия. Наличие лейкоцитов в моче может быть обусловлено примесью к моче выделений из наружных половых органов при вульвовагините, баланопостите, недостаточно тщательном туалете наружных половых органов при сборе мочи для анализа.

Повышение лейкоцитов в моче наблюдается почти при всех заболеваниях почек и мочеполовой системы:

- острый и хронический пиелонефрит, гломерулонефрит;
- цистит, уретрит, простатит;
- камни в мочеточнике;
- тубулоинтерстициальный нефрит;
- люпус-нефрит;
- отторжение почечного трансплантата.
- умеренная лейкоцитурия – до 20 клеток в поле зрения, средней степени выраженности – до 50, выраженная до 100, свыше 100 – пиурия. Важным является выявление лейкоцитурии не в каждом анализе, что требует повторных исследований.

3. Эритроциты

Норма: *отсутствуют или единичные в препарате – 0-0-1 в поле зрения.*

Эритроциты (форменные элементы крови) попадают в мочу из крови. При исследовании необходимо исключить загрязнение мочи кровью в результате менструаций! Гематурия (появление эритроцитов, других форменных элементов, а также гемоглобина и других компонентов крови в моче) может быть обусловлена кровотечением в любой точке мочевой системы. Основная причина увеличения содержания эритроцитов в моче – почечные или урологические заболевания и геморрагические диатезы.

Эритроциты в моче – превышение референсных значений:

- камни мочевыводящих путей;
- опухоли мочеполовой системы;
- гломерулонефрит;
- пиелонефрит;
- геморрагические диатезы (при непереносимости антикоагулянтной терапии, гемофилиях, нарушении свертывания, тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях);
- инфекции мочевого тракта (цистит, уrogenитальный туберкулез);

- травма почек;
- артериальная гипертензия с вовлечением почечных сосудов;
- системная красная волчанка (люпус-нефрит);
- отравления производными бензола, анилина, змеиным ядом, ядовитыми грибами;
- неадекватная терапия антикоагулянтами.

Раличают гематурию умеренную – до 10 в /поле зрения, средней степени – до 50, макрогематурию до 100 и выше. Важно различать свежие или измененные клетки в осадке мочи.

4. Цилиндры

В норме - отсутствуют.

Цилиндры – элементы осадка цилиндрической формы (своеобразные слепки почечных канальцев), состоящие из белка или клеток, могут также содержать различные включения (гемоглобин, билирубин, пигменты, сульфаниламиды). По составу и внешнему виду различают несколько видов цилиндров (гиалиновые, зернистые, эритроцитарные, восковидные и др.).

В норме клетки почечного эпителия секретируют так называемый белок Тамм-Хорсфалля (в плазме крови отсутствует), который и является основой гиалиновых цилиндров. Гиалиновые цилиндры могут встречаться в моче при всех заболеваниях почек. Иногда гиалиновые цилиндры могут обнаруживаться у здоровых людей. Как патологический симптом, они приобретают значение при постоянном обнаружении и в значительном количестве, особенно при наложении на них эритроцитов и почечного эпителия.

Зернистые цилиндры образуются в результате разрушения клеток канальцевого эпителия. Их обнаружение у пациента в состоянии покоя и без лихорадки свидетельствует о почечной патологии.

Эритроцитарные цилиндры образуются при наслоении на гиалиновые цилиндры эритроцитов, лейкоцитарные – лейкоцитов. Наличие эритроцитарных цилиндров подтверждает почечное происхождение гематурии.

Эпителиальные цилиндры (редко) образуются при отслойке канальцевого эпителия. Встречаются при тяжелых дегенеративных изменениях канальцев в начале острого диффузного гломерулонефрита, хроническом гломерулонефрите. Их наличие в анализе мочи через несколько дней после операции – признак отторжения пересаженной почки.

Пигментные (гемоглобиновые) цилиндры образуются при включении в состав цилиндра пигментов и наблюдаются при миоглобинурии и гемоглобинурии.

Цилиндроида – длинные образования, состоящие из слизи. Единичные цилиндромиды встречаются в моче при норме. Значительное их количество бывает при воспалительных процессах слизистой оболочки мочевых путей. Часто наблюдаются при стихании нефритического процесса.

Гиалиновые цилиндры в моче:

- почечная патология (острый и хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, почечнокаменная болезнь, туберкулез почек, опухоли);
- застойная сердечная недостаточность;
- гипертермические состояния;
- тяжелая физическая нагрузка;
- повышенное артериальное давление;
- прием диуретиков.

Зернистые цилиндры (неспецифический патологический симптом):

- гломерулонефрит, пиелонефрит;
- диабетическая нефропатия;
- вирусные инфекции;
- отравление свинцом;
- лихорадка.

Восковидные цилиндры образуются из уплотненных гиалиновых и зернистых цилиндров в канальцах с широким просветом. Встречаются при тяжелых заболеваниях почек с преимущественным поражением и перерождением эпителия канальцев, чаще при хронических, чем при острых процессах:

- хроническая почечная недостаточность;
- амилоидоз почек;
- нефротический синдром.

Эритроцитарные цилиндры (гематурия почечного происхождения):

- острый гломерулонефрит;
- инфаркт почки;
- тромбоз почечных вен;
- злокачественная гипертензия.

Лейкоцитарные цилиндры (лейкоцитурия почечного происхождения):

- пиелонефрит;
- люпус-нефрит при системной красной волчанке.

Эпителиальные цилиндры (наиболее редко встречающиеся):

- острый канальцевый некроз;
- вирусная инфекция (например, цитомегаловирусная);
- отравление солями тяжелых металлов, этиленгликолем;
- передозировка салицилатов;
- амилоидоз;
- реакция отторжения почечного трансплантата.

5. Слизь

В норме отсутствует.

Слизь выделяется эпителием слизистых оболочек. В норме присутствует в моче в незначительном количестве. При воспалительных процессах содержание слизи в моче повышается. Увеличенное количество слизи в моче может говорить о нарушении правил правильной подготовки к взятию пробы мочи.

6. Бактерии

Отсутствуют, не более 10 000 в 1 мл (10^3).

Выделение бактерий с мочой имеет существенное диагностическое значение. Бактерии сохраняются в моче не более чем 1-2 суток после начала антибиотикотерапии. Предпочтительна для исследования первая утренняя порция мочи. Определить вид бактерий и оценить уровень бактериурии, а также выявить чувствительность микроорганизмов к антибиотикам можно с помощью бактериологического посева мочи.

Бактерии в моче:

– инфекции органов мочевыделительной системы (пиелонефрит, уретрит, цистит).

Дрожжевые грибки:

– кандидамикоз, возникающий чаще всего в результате нерациональной антибиотикотерапии.

Бактериурия

Характеристика: определяется при микроскопии нативного осадка мочи, при окраске или при посеве.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствует	Палочки	Кишечная палочка, стрептококк (требуется микроскопия с окраской) при инфекции мочевыводящих путей
	Грибки	Дрожжевые грибки (применение антибиотиков)
	Недифференцируемые бактерии	Требуется микроскопия с окраской для уточнения возбудителя или посев

Степень бактериурии, не превышающая 10^3 микробных клеток в 1 мл мочи, свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса.

Степень бактериурии, равная 10^4 микробных клеток в 1 мл мочи, расценивается как сомнительный результат. Исследование следует повторить.

Степень бактериурии, равная и составляющая более 10^5 микробных клеток в 1 мл мочи, указывает на наличие воспалительного процесса.

7. Неорганический осадок

При кислой реакции: *мочевая кислота, ураты, оксалаты.*

При щелочной реакции: *аморфные фосфаты, мочеислый аммоний, трипельфосфаты.*

Моча – это раствор различных солей, которые могут при стоянии мочи выпадать в осадок (образовывать кристаллы). Образованию кристаллов способствует низкая температура. Наличие тех или иных кристаллов солей в мочевом осадке указывает на изменение реакции в кислую или щелочную сторону. Избыточное содержание солей в моче способствует образованию конкрементов и развитию мочекаменной болезни. В то же время диагностическое значение присутствия в моче кристаллов солей обычно невелико. К образованию кристаллов ведут повышенные дозы ампициллина, сульфаниламидов.

Мочевая кислота в физиологических условиях встречается при большой концентрации мочи, после обильной мясной пищи, после обильного потоотделения.

Референсные значения: отсутствуют.

СУТОЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ С МОЧОЙ АМИНОКИСЛОТ

Аминокислота	Дети*		Взрослые	Коэффициент перевода мг в мкмоль
	До 7 нед.	От 3 до 12 лет		
	Количество выводимого вещества, мкмоль			
Аланин	45-112	101-437	90-538	11,2
Аргинин	до 6	до 29	до 287	7,57
Валин	9-26	17-51	17-102	8,53
Гистидин	103-251	309-1282	470-2840	6,40
Глицин	200-785	160-1423	785-3910	13,3
Глутамин	82-178	144-780	417-1402	6,84
Изолейцин	до 3	15-53	15-183	7,62
Лейцин	7-15	23-84	23-533	7,62
Лизин	41-75	62-643	21-1047	6,84
Метионин	5-13	20-94	до 60	6,70
Оксипролин	до 150	270-1370	110-420	7,60
Орнитин	15-23	до 38	до 53	7,56
Пролин	26-96	Следы	следы	8,69
Серин	57-238	152-542	133-1198	9,50
Таурин	24-160	64-967	152-1342	7,99
Тирозин	22-39	39-171	66-304	5,52
Треонин	8-101	84-252	126-445	8,40
Триптофан	2,45-14,7	4,9-73,5	25-191	4,90
Фенилаланин	6-12	24-109	до 103	6,05
Цистин	18-28	41,6-257,9	до 316	8,32
Цитруллин	следы	Следы	2-46	5,71

* У детей первого и второго года жизни суточная экскреция имеет промежуточное значение.

АМИЛАЗА МОЧИ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
40-250 ед/ч	Повышено	Панкреатит
	Снижено	Некроз поджелудочной железы, тиреотоксикоз, ожоговая болезнь, поздний токсикоз беременных, отравления мышьяком, барбитуратами, тетраклорметаном, при применении оксалата и цитрата, хронический склерозирующий панкреатит

ДИАСТАЗА МОЧИ

Характеристика: определение содержания в моче.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
16-64 ЕД (повышается кратно 2)	Повышение уровня до 128 ЕД	Диагностическая значимость невы- сокая
	256 ЕД и выше	Панкреатит

АЦЕТОН В МОЧЕ

Характеристика: определяется при микроскопии нативного осадка мочи, при окраске или при посеве.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствует	Обнаружен	Сахарный диабет (критерий диагностики, коррекции диеты и медикаментозной терапии)

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ МОЧИ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Новорожденные – 1012; дети от года – 1002-1006; взрослые – 1,008-1,026; в пробе Зимницко- го максимальная относительная плотность мочи выше 1020; концентрационный индекс 3,0	Повышено	Состояния со снижением почечной перфу- зии, но интактным механизмом concentra- ции, неадекватная секреция вазопрессина, неконтролируемый сахарный диабет, про- теинурия; гломерулонефрит, нефротиче- ский синдром, застойная почка при сердеч- ной недостаточности (1031-1035 и больше); токсикоз беременных; при введении декс- трана, рентгеноконтрастных средств
	Снижено	Поражение почечных канальцев, хрониче- ская почечная недостаточность (гипосте- нурия, относительная плотность меньше 1018, концентрационный индекс ниже 1,8); нефрогенный или идиопатический неса- харный диабет, психогенный несахарный диабет, злокачественная гипертензия; изо- стенурия при полной потере функции и ос- мотического концентрирования (относи- тельная плотность 1010, концентрацион- ный индекс 1,0)

КАЛИЙ В МОЧЕ

Норма			Варианты патологии	Клиническое значение
Возраст	ммоль, мг-экв	г/сут		
0-6 мес.	0-26	0,0-1,0	Повышено	Алкалоз метаболический, ацидоз метаболический, диабетическая кома, синдром Конна, синдром Кушинга, сахарный диабет, голодание, гиперальдостеронизм, гипокалиемическая нефропатия, полиурическая фаза после почечной недостаточности, лечение диуретиками
7-12 мес.	15-38	0,6-1,5		
1-3 года	20-51	0,8-2,0		
4-6 лет	20-61	0,8-2,4		
С 7 лет	Как у взрослых		Снижено	Следственная эпизодическая адинамия, понос, хронический гломерулонефрит, аддисонова болезнь, пиелонефрит, уремия внепочечная

Примечание. Коэффициент пересчета: $\text{мг} \times 0,02557 = \text{ммоль} = \text{мг-экв}$;
 $\text{г} \times 25,57 = \text{ммоль} = \text{мг-экв}$; $\text{ммоль} \times 39,1 = \text{мг}$ $\text{ммоль} \times 0,0391 = \text{г}$.

КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствуют	Обнаружены	Сахарный диабет (диагностика, коррекция диеты и медикаментозной терапии), голодание

КРЕАТИН

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Мужчины: 0-0,30 ммоль/сут	Повышено	Богатое мясом питание, некроз или атрофия скелетных мышц, дерматомиозит, эндокринные нарушения (сахарный диабет, гипертиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, евнухизм), острый ревматоидный артрит, лейкоз, инфекции, ожоги, переломы костей
Женщины: 0-0,61 ммоль/сут		
	Снижено	Гипотиреоз, лечение тестостероном

КРЕАТИНИН

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Мужчины: 124-230 мкмоль/кг × сут	Повышено	Физическая нагрузка, акромегалия, сахарный диабет, гигантизм, гипотиреоз, первичный гипогонадизм, инфекционные заболевания
Женщины: 97-177 мкмоль/кг × сут	Снижено	Гипертиреоз, анемия, мышечная атрофия, паралич, острый дерматомиозит, хронические заболевания почек, лейкоз

КРИСТАЛЛЫ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Ураты в кислой моче, фосфаты – в щелочной	Повышено	Фосфаты при фруктовой диете; трипельфосфаты при циститах; оксалаты при диете, содержащей капусту, спаржу, ревень; при тяжелых хронических заболеваниях почек, отравлении этиленгликолем, при резекции тонкой кишки; цистиновые при цистинурии и гомоцистинурии; лейцинтирозиновые при тяжелых заболеваниях почек; холестериновые при тяжелых инфекциях мочевых путей, нефрите, разрыве лимфатического сосуда в почечную лоханку; ураты у 16% больных подагрой, при злокачественных лимфомах и лейкозе; распад опухолей, обширные ожоги; гематоидин при кровотечениях из мочевыводящих путей

ЛИЗОЦИМ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
1,3-3,6 мг/сут	Повышено	При повреждении проксимальных канальцев почек, острые термические ожоги

МИОГЛОБИН

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Не более 4 мкг/сут (в среднем 2-4 нг/мл)	Повышено	Идиопатические миоглобинурии, белая горячка, астматический статус, тетанус, миоклонус при вирусном энцефалите; гипо- и гипертермия, инфекции (туляремия, болезнь легионеров, септицемии, тифоидная лихорадка, диарея на почве шигеллеза и сальмонеллеза, инфекции вирусом Коксаки, простого герпеса, инфлюэнцы); действие медикаментозных препаратов и ядов (стрихнин, амфетамин, фенциклидин, аспирин, нитрофурантоин, тифозная вакцина, противостолбнячная вакцина, соли лития, ртути, парацетамол, болиголов); при состояниях, сопровождаемых миоглобинемией

МОЧЕВИНА

Норма			Варианты патологии	Клиническое значение
Возраст	Моль	г/сут		
1 нед.	2,5-3,3	0,15-0,2	Повышено	Диета с высоким содержанием белка, гипертиреоз, послеоперационные состояния
1 мес.	10-17	0,6-1		
6-12 мес.	33-67	2-4		
1-2 года	67-133	4-8		
4 года – 8 лет	133-200	8-12	Снижено	У растущих здоровых детей, беременность, гепатопатии (уменьшенный биосинтез мочевины); почечная недостаточность, период реконвалесценции; лечение инсулином, тестостероном и анаболическими гормонами, соматотропином
8-16 лет	200-333	12-20		

Примечание. Коэффициент пересчета: $г \times 16,65 = \text{ммоль}$;
 $\text{ммоль} \times 0,06006 = г$.

НАТРИЙ

Норма			Варианты патологии	Клиническое значение
Возраст	ммоль, мг-экв	г/сут		
Новорожденные	0-9	0-0,2	Повышено	Постменструальный диурез, надпочечниковая недостаточность, нефрит с потерей солей, почечный канальцевый ацидоз, лечение диуретиками, сахарный диабет, алкалоз
До 6 мес.	0-22	0-0,5		
6-12 мес.	9-30	0,2-0,7		
1-7 лет	22-61	0,5-1,4		
7-14 лет	52-122	1,2-2,8		
			Снижено	Предменструальная задержка воды и натрия, гиперкортицизм, застойная сердечная недостаточность, олигурия, несахарный диабет, экстра-ренальная потеря натрия после операции, стресс-синдром, лечение стероидными гормонами

Примечание. Коэффициент пересчета: мг $\times$ 0,0435 = ммоль.

ОСМОЛЯРНОСТЬ МОЧИ

Норма, м осм/л		Варианты патологии	Клиническое значение
0-6 мес.	462-85	Снижение менее 600 ммоль/л	Потери солей при полиурии (пиелонефрит, применение диуретиков, почечная недостаточность)
6 мес. – 1 год	860-263		
1-2 года	1004-297		
2-3 года	813-215	Повышение более 800 ммоль/л	Несахарный диабет, сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга, гиперальдостеронизм
3-4 года	808-249		
4-5 лет	735-165		
5-7 лет	726-338		
7-11 лет	711-56		
11-14 лет	624-76		

ЖЕЛЧНЫЕ ПИГМЕНТЫ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствуют	Обнаружены	Паренхиматозные и механические желтухи

ПИРОВИНОГРАДНАЯ КИСЛОТА (ПИРУВАТ)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
≈ 1 ммоль/сут	Повышено	Гиповитаминоз В1 (бери-бери), поздняя стадия заболеваний печени, тяжелая сердечная недостаточность, уремия, сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, гепатоцеребральная дистрофия, дыхательный алкалоз, рассеянный склероз; отравления мышьяком, препаратами ртути; болезнь Гирке, недостаточность пируватдекарбоксилазы

ПОРФОБИЛИНОГЕН

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Менее 2 мг/л (0,002 г/л)	Повышено	Порфирии, острая перемежающаяся порфирия, «пестрая порфирия» (во время кризиса), наследственная копропорфирия, заболевания печени (незначительное повышение); анемии, свинцовая интоксикация

рН МОЧИ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Новорожденные 5,0-7,0; дети, взрослые 4,5-8,0 (средняя величина около 6,0)	Повышено	Диета с высоким содержанием фруктов и овощей, метаболический алкалоз, респираторный алкалоз, длительная рвота; инфекции мочевых путей, вызванные микроорганизмами, расщепляющими мочевины; после приема пищи; почечный канальцевый ацидоз; новообразования мочевыводящих органов; при значительной гематурии, при рассасывании экссудатов и транссудатов, имеющих щелочную реакцию; при введении ацетазоламида, альдостерона, амфотерицина В, адреналина, амида никотиновой кислоты, цитрата натрия, бикарбонатов

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
	Снижено	Диета с высоким содержанием мясного белка, клюквы; метаболический ацидоз, метаболический алкалоз с истощением запасов натрия, респираторный ацидоз; сахарный диабет, голодание; тяжелый понос; при тяжелой физической нагрузке; заболевания, сопровождающиеся лихорадкой; при приеме хлорида аммония, аскорбиновой кислоты, кортикотропина, метионина

ПРОЗРАЧНОСТЬ МОЧИ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Полная	Мутная в момент выделения	Пиелонефрит, инфекция нижних мочевых путей, выделение солей
	Хлопья и нити в моче	Пиелонефрит, инфекция нижних мочевых путей
	Помутнение при отстаивании	Вариант нормы

СОЛИ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствуют	Мочевая кислота, ураты	Гиповолемия (поносы, рвота, чрезмерная потливость), тяжелая инфекция, лейкозы, при приеме цитостатиков при опухолях
	Кислый мочеислый аммоний	Воспаление мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит и др.)
	Фосфат кальция	Ревматизм, анемии
	Сульфат кальция	Диагностического значения не имеет, может быть при применении сернистых минеральных вод
	Гиппуровая кислота	Сахарный диабет, употребление брусники, черники, прием салициловой и бензойной кислот
	Аммиак-магнезии фосфат	Прием растительной пищи, цистит

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
	Магния фосфат нейтральный	Повторные рвоты, частые промывания желудка
	Аморфные фосфаты	Диагностического значения нет
	Кальция карбонат	Диагностического значения нет
	Кальция оксалат	Употребление большого количества помидор, шпината, щавеля, яблок, винограда, апельсинов
	Цистин	Наследственный цистиноз
	Лейцин	Продукты разложения белка, при заболеваниях печени, В12-дефицитной анемии, лейкозах
	Ксантин	Продукты расщепления пуриновых оснований, способствует камнеобразованию
	Холестерин	Амилоидоз, туберкулез почек, цистит
	Билирубин	Гипербилирубинемия
	Гематоидин	Кровотечения из мочевыводящих путей
	Гемосидерин	Внутрисосудистый гемолиз
	Жирные кислоты	Жировая дистрофия органов
	Сульфаниламидные кристаллы	Лечение сульфаниламидными препаратами

УРОБИЛИНОГЕН

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0-6 мг/сут	Повышено	Внутрисосудистый гемолиз, кровоизлияния в ткани, гемолитические анемии, запор, поражение клеток печени (ранняя стадия гепатита, действие гепатотоксических препаратов, портальный цирроз, застойная сердечная недостаточность), обструкция желчных путей при их инфицировании, тяжелые инфекции, синдром Ротора, шунтовая гипербилирубинемия, постгастроэктомический синдром
	Снижено	Обтурация желчных путей без их инфицирования, массивное поражение клеток печени, почечная недостаточность, новорожденные и грудные дети

Уробилиноиды

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствуют	Обнаружены	Механические желтухи

ФОСФОР

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
12,9-42,0 ммоль/сут	Повышено	Гиперпаратиреоз, авитаминоз D, ацидоз метаболический, гипокинезия; рахит, резистентный к витамину D; синдром де Тони-Дебре-Фанкони, синдром Фанкони-Шлезингера
	Снижено	Гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз; рахит (при большом поступлении кальция внутрь); при введении маннитола

ХЛОРИДЫ

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
170-210 ммоль/сут	Повышено	Аддисонова болезнь, постменструальный диурез, нефрит с потерей солей, повышенный прием соли, лечение диуретиками
	Снижено	Потеря хлорида при рвоте, кишечных фистулах и тяжелых заболеваниях, сопровождающихся поносом; болезнь Кушинга, терминальная фаза почечной недостаточности; ретенция соли при образовании отеков; повреждения мозга; профузное потоотделение, задержка хлоридов в послеоперационном периоде

ЭРИТРОЦИТЫ В МОЧЕ (ГЕМАТУРИЯ)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
0-0-1 в поле зрения	Повышено	Эритроциты (макро- и микрогематурия): острые и хронические диффузные нефриты; очаговые нефриты, туберкулез почек, пиелонефриты, инфаркт почек; недостаточность кровообращения с выраженными застойными явлениями; почечно-каменная болезнь (гематурия усиливается после приступов); злокачественные новообразования почек; травмы почек и мочевыводящих путей; пиелит, цистит, уретрит; при приеме аллопуринола, амфотерицина В, антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, колхицина, циклофосфамида, индометацина, леводопы, пенициллинов, рентгеноконтрастных средств, сульфаниламидных препаратов, фенолов. Обнаружение в свежеразведенной моче выщелоченных («теней») эритроцитов указывает на почечное происхождение гематурии. Наличие цилиндров и белка подтверждает гематурию почечного происхождения. В трехстаканной пробе: кровь из уретры – первая порция, кровь из мочевого пузыря – третья порция, кровь из почек – во всех порциях мочи

Степени гематурии

Небольшая – от 1 до 10 млн в сутки или 2-20 в поле зрения в разовой порции (как правило, утренней).

Умеренная – от 10 до 40 млн в сутки или 21-40 в поле зрения.

Выраженная – более 40 млн в сутки или 50-60 в поле зрения.

Макрогематурия – изменения цвета мочи (цвета мясных помоев), определяемые визуально.

ЛЕЙКОЦИТЫ В МОЧЕ (ЛЕЙКОЦИТУРИЯ)

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Мальчики – 1-2 в поле зрения Девочки – 1-8 в поле зрения	5-20 в поле зрения	Пиелонефрит или инфекция нижних мочевых путей вне выраженного обострения, гломерулонефрит, любая нефропатия
	Более 20 в поле зрения	Пиелонефрит, цистит, уретрит
	Повышено	Почти все заболевания почек и мочеполовой системы; пиурия (цистит, уретрит, простатит, пиелит). В меньшей степени канальцево-интерстициальный нефрит, волчаночный нефрит, пиелонефрит, туберкулез почек; гломерулонефрит, нефрозы, нефросклерозы. Лихорадочное состояние, физические упражнения; больше 50 лейкоцитов в поле зрения характерно для острой инфекции; при приеме аллопуринола, ампициллина, ацетилсалициловой кислоты, солей железа, канамицина, леводопы, метициллина
	Активные лейкоциты Штейнгейера-Мальбина	Пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит в стадии обострения, диагностическое значение невысоко

Лейкоцитурия:

- умеренная – до 20 в поле зрения;
- средней степени выраженности – до 50 лейкоцитов в поле зрения;
- выраженная лейкоцитурия – 50-100 в поле зрения;
- пиурия – свыше 100 клеток в поле зрения.

У девочек при наличии лейкоцитурии необходимо исключить вульвит, вульвовагинит, у мальчиков - баланопостит

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПРОБЫ МОЧИ

Проба	Подсчет	Норма		
		Эритроциты	Лейкоциты	Цилиндры
Амбурже	клеточных элементов в моче, собранной за 3 часа, с перерасчетом на минутный диурез	1000 в мин	2000 в мин	-
Каковского-Аддиса	клеточных элементов осадка в суточной моче	1×10^6 /сут	2×10^6 /сут	2×10^4 /сут
Нечипоренко	клеточных элементов в 1 мл утренней порции мочи	1000 в 1 мл	2000 в 1 мл	до 20 в 1 мл

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

Наиболее распространенными функциональными пробами являются определение плотности и количества выделенной мочи. Применяется проба по Зимницкому, а также на разведение и концентрацию, пробы с нагрузками для суждения об отдельных функциях канальцев почек.

Проба Зимницкого

С помощью этой пробы мы определяем несколько важных функций почек:

- водовыделительную;
- концентрационную;
- дневной и ночной диурез;
- острый или хронический процесс почек;
- суточное выделение белка.

Преимущество этой пробы состоит в проведении функционального исследования почек при обычном режиме питания и приема жидкости. Поэтому при госпитализации ребенка в больницу ее проводят на 3-й день.

После того как утром натощак ребенок помочится (из этой порции делают общий анализ мочи), каждые 3 часа собирают мочу днем и ночью в течение суток (с 9 часов утра до 6 часов утра следующего дня, всего 8 порций).

В каждой порции определяется количество мочи и ее плотность. Количество мочи во всех порциях дает представление о суточном диурезе, который сравнивают с количеством выпитой жидкости. При оценке суточного диуреза должна быть принята во внимание потеря воды с дыханием и испарением, которая у детей составляет около 20% введенной жидкости за сутки. Поэтому отклонение в пределах 20% выпитой жидкости и выведенной за это время мочи является допустимым.

Олигурия – уменьшение суточного количества мочи.

Об анурии говорят при диурезе менее 1/15 нормы. Анурия всегда свидетельствует о почечной недостаточности (особенно она характерна для острой формы).

Под термином «полиурия» понимают увеличение диуреза в 2 раза по сравнению с нормой.

Количество мочи в первых четырех порциях (9, 12, 15 и 18 ч) дает представление о величине дневного диуреза, а последующие 4 порции (21, 24, 3 и 6 ч) – о величине ночного диуреза. Дневной диурез в норме обычно выше ночного; 2/3 или даже 3/4 суточной мочи выделяется днем, остальное количество – ночью. Никтурия (количество выделенной мочи ночью превышает количество дневной мочи) также свидетельствует о заболевании почек или о недостаточности сердечно-сосудистой системы.

Гипостенурия – низкая плотность мочи (1002-1005), наблюдается при обильном питье, в период схождения отеков, при несахарном диабете и как компенсаторная реакция в конечных стадиях хронического нефрита, что уже свидетельствует о выраженной почечной недостаточности. Изостенурией считается плотность мочи, равная плотности плазмы крови (1010-1012). Это указывает на тяжелую форму почечной недостаточности (поражение канальцевого аппарата).

Гиперстенурия – высокая плотность мочи (1030), наблюдается при ограничении питья, высокой температуре окружающего воздуха, при сахарном диабете, нефрозе, так как в моче содержится много сахара, белка, солей.

Наряду с пробой Зимницкого также используют пробы на разведение и концентрацию. Изучение концентрации и разведения мочи у детей имеет ряд особенностей, так как дети с трудом переносят как ограничение, так и слишком большую водную нагрузку. С этой целью пользуются следующей

методикой. Детям в возрасте 5-15 лет в 8 часов утра дают слегка подслащенную воду в количестве 25-30 мл/кг (5-10 лет) или 20 мл/кг (10-15 лет), в полдень и вечером – сухую пищу (хлеб, рис, мясо). К 8 часам утра освобождают мочевой пузырь, затем с 8 до 12 часов каждые 30 минут собирают мочу, с 12 до 20 часов – каждые 2 часа, а с 20 до 8 часов утра следующего дня мочу собирают, когда захочет ребенок. Измеряют каждую порцию мочи и ее плотность. У детей от 1 до 5 лет исследование проводится так же, как и у более старших детей.

Грудным детям дают воду в 8 часов в количестве 30 мл/кг, затем ребенка кормят молоком.

Оценка

Количество мочи в течение первых 4 часов должно быть больше введенной жидкости.

Плотность мочи должна быть ниже 1004.

Плотность мочи в дальнейшем увеличивается и должна быть выше 1025.

У детей до 3 месяцев концентрационная способность недоразвита. Поэтому плотность мочи мало изменяется. После 3-5 месяцев уже наблюдаются колебания плотности отдельных порций мочи.

До и через 4 часа после водной нагрузки ребенка взвешивают. Потеря массы тела за 4 часа должна несколько превосходить количество выделенной мочи, так как часть жидкости ребенок выделяет через кожу и при дыхании (учитывается масса тела ребенка вместе с выпитой водой).

При снижении функции почек за 4 часа выделяется не вся принятая жидкость, количество мочи в порциях примерно одинаковое, а ее плотность не ниже 1006-1007. Это свидетельствует о том, что вся жидкость полностью не выделилась (иногда и в течение суток).

При значительном функциональном нарушении почек плотность мочи в первых порциях может оставаться на уровне 1010-1012. По пробе на выведение судят о повышенной реабсорбционной функции канальцев при нормальной клубочковой фильтрации и выведении азотистых шлаков.

При недостаточной концентрационной способности почек количество мочи в отдельных порциях постепенно увеличивается, но ее плотность не выше 1020-1025 (гипостенурия вследствие понижения реабсорбционной способности канальцев).

Противопоказаниями к проведению такой пробы являются наличие отеков у больного, недостаточность сердечной деятельности, высокое артериальное давление, азотемия.

Необходимо, однако, указать, что в регуляции водного обмена участвуют не только почки, но и другие органы (сердце, печень, нервная система, щитовидная железа, надпочечники, гипофиз), от состояния которых зависит в какой-то мере и результат пробы. На основании измерения плотности мочи можно судить и об ее осмолярности (между ними существует определенная зависимость).

У детей раннего возраста проводят **пробу Рейзельмана** – собирают мочу по мере желания ребенка, отмечая время мочеиспускания и подсчитывая соответственно дневной и ночной диурез и плотность мочи в каждой порции.

Проба на концентрацию

Характеристика: на протяжении 18-24 часов пациента лишают жидкости и следят за изменением относительной плотности (ОП) мочи и ее осмолярности (ОС).

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Через 18 ч ОП 1,020-1,028 и ОС 900-1000 ммоль/л	ОП < 1,017 и ОС < 700 ммоль/л	Незначительные нарушения
	ОП 1,015-1,016 и ОС 500-600 ммоль/л	Значительные нарушения (пиелонефрит, начальная почечная недостаточность, тубулопатии)
Через 24 ч 1,024-1,039 и 1000-1200 ммоль/л соответственно	ОП 1,010-1,012 и ОС 270-330 ммоль/л	Изостенурия (пиелонефрит, почечная недостаточность, тубулопатии)

Проба на разведение

Характеристика: измерение ОП и ОС мочи на протяжении 2 часов при водной нагрузке.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Снижение ОП до 1,001-1,002 и ОС до 20-30 ммоль/л	ОП 1,003-1,004 и ОС 100 ммоль/л	Нарушение разведения
	ОП 1,005-1,010 и ОС 100-270 ммоль/л	Изостенурия
	ОП > 1,010 и ОС > 300 ммоль/л	Гиперстенурия

Ортостатическая проба

Характеристика: исследование феномена появления протеинурии или эритроцитурии после 1-2-часовой ходьбы.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствие протеинурии или эритроцитурии	Появление феномена	Вариант нормы, подвижность или опущение почки

Преднизолоновый тест

Характеристика: исследование лейкоцитурии до и после внутривенного введения 30 мг преднизолона.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствие лейкоцитурии	Увеличение лейкоцитов в моче в 2 раза и более	«Скрытая» мочевая инфекция. Тест недостоверен

Проба Реберга-Тареева

Характеристика: определяется как скорость выведения с мочой креатинина, инсулина, ЭДТА, радиоизотопов. Вычисляется с учетом измерения концентрации вещества в крови и моче, объема выделенной жидкости, поверхности тела.

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Клубочковая фильтрация – 85-120 мл/мин/м ²	Больше 120 мл/мин/м ²	Ранние этапы сахарного диабета, гипертонической болезни, нефротического синдрома
	85-38 мл/мин/м ²	Умеренное, в том числе инволютивное снижение функции почек, самостоятельного диагностического значения не имеет
	30-15 мл/мин/м ²	Почечная недостаточность от компенсированной до субкомпенсированной стадии
	Менее 15 мл/мин/м ²	Декомпенсированная почечная недостаточность
Канальцевая реабсорбция – 99%	99,6% и выше	Гиповолемические состояния
	Менее 98%	Нарушение функции канальцев (пиелонефрит, врожденные аномалии, интерстициальный нефрит, применение диуретиков, почечная недостаточность)

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее всех больных с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек по данным лабораторных и инструментальных исследований и/или снижением фильтрационной функции. С 2002 г. по инициативе NKF-K/DOQI (Международная организация нефрологов) в современной нефрологии используется понятие хронической болезни почек и классификация стадий ХБП. В 2003 г. термин ХБП предложен также и в детской нефрологии.

ХБП – понятие более широкое, чем ХПН (хроническая почечная недостаточность).

Лопаткин Н. А. и соавт. выделяли 4 стадии ХПН на основании уровня СКФ, осмолярности мочи и клинико-лабораторных проявлений уремии:

1 – латентная ХПН – СКФ снижена до 50-80 мл/мин, креатинин, мочевины не повышены, осмолярность 400-500 мосм/л;

2 – компенсированная ХПН – СКФ снижена до 30 мл/мин, осмолярность снижена до 350 мосм/л, диурез увеличен до 2-2,5 л/сут, креатинин и мочевины не повышены;

3 – интермиттирующая стадия ХПН – СКФ снижена до 25 мл/мин и ниже, креатинин повышен до 0,2-0,35 моль/л, мочевины до 13-16 ммоль/л, возможны нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса;

4 – терминальная ХПН – СКФ снижена до 15 мл/мин и ниже, мочевины увеличена до 25 ммоль/л, выраженные нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса, необходима заместительная почечная терапия.

Отличие классификации ХБП состоит не только в том, что она шире понятия ХПН и включает в себя ранние стадии заболевания, когда имеются признаки повреждения почек, но и сохранена фильтрационная функция. *За основу взят только один показатель функции почек – скорость клубочковой фильтрации.* Креатинин, мочевины крови имеют вспомогательное значение.

Подозрения на ХБП у врача должны возникать при наличии четырех признаков:

- 1) анемии неясного генеза;
- 2) низкий удельный вес мочи;
- 3) полиурия и никтурия;
- 4) артериальная гипертензия.

Расчетные формулы оценки СКФ

На сегодняшний день широкое распространение приобрели формулы Кокрофта-Голта, MDRD и др., которым отдают предпочтение перед пробой Реберга-Тареева.

Формула Шварца для расчета СКФ у детей:

$$\frac{0,0484 \times \text{рост (см)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}.$$

Для мальчиков старше 13 лет вместо коэффициента 0,0484 используется 0,0616.

Формула Кокрофта-Голта:

$$\frac{1,228 \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}.$$

Для мужчин коэффициент равен 1,2.

Исследование цистатина С – определение СКФ (см. выше).

Стадии ХБП

1 стадия – признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ (скорость клубочковой фильтрации) – 90 мл/мин/1,73 м². Дополнительный риск ССО (сердечно-сосудистых осложнений) небольшой.

2 стадия – повреждение почек с начальным снижением СКФ – 60-89 мл/мин, дополнительный риск ССО умеренный.

3 стадия – умеренное снижение СКФ – 30-59 мл/мин. Дополнительный риск ССО средний.

3а стадия – 45-49 мл/мин, дополнительный риск ССО высокий.

3б стадия – 30-44 мл/мин – дополнительный риск ССО очень высокий.

4 стадия – выраженное снижение СКФ – 15-29 мл/мин, дополнительный риск ССО очень высокий.

5 стадия – терминальная почечная недостаточность – менее 15 или начало ЗПТ (заместительная почечная терапия), дополнительный риск ССО очень высокий.

Исследование Штейнгеймера-Мальбина

Норма	Варианты патологии	Клиническое значение
Отсутствие активных лейкоцитов	Повышено	Пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит в стадии обострения, диагностическое значение невысоко

10. ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИКВОРА

Проводится по показаниям при подозрении на острые менингиты различной этиологии, травмы позвоночника, неврологических заболеваниях.

Бактериологическое исследование следует проводить при тщательном дезинфицировании места инъекции при взятии ликвора. Ликвор быстро доставляется в лабораторию.

В норме (Тимченко В.Н., 2008) в спинномозговой жидкости содержится:

СМЖ – прозрачная, бесцветная, вытекает каплями, без напора – 40-60 кап./мин, 100-150 мм вод. ст.

Общий белок	150-450 мг/л (0,1-0,33 г/л)
Глюкоза	450-700 мг/л (0,45-0,65 г/л)
Хлориды	7,0-7,5 г/л
Лимфоциты, моноциты	20-25 кл./мкл у новорожденных 12-15 кл./мкл у детей 6 мес. 1-5 кл./мкл у детей с 1 года

Серозный менингит (энтеровирусный)

СМЖ вытекает частыми каплями.

Умеренный плеоцитоз до 300-500 кл./мкл. Вначале он может быть смешанным – нейтрофилы, макрофаги, но быстро становится лимфоцитарным.

Белок – 0,6-1,0 г/л.

Лимфоцитарный хориоменингит – вызывается группой ареновирусов (Arenaviridae).

СМЖ вытекает струей или частыми каплями – 300-400 мм вод. ст.

Жидкость прозрачная, опалесцирующая, 100-300 кл./мкл, из них 90-95% – лимфоциты.

Менингизм (при пневмонии) – воспалительных изменений в СМЖ нет, но с целью дифференциальной диагностики исследование СМЖ проводится обязательно.

Серозные менингиты бактериальной природы (иерсиниоз, боррелиоз, лептоспироз, туберкулез и др.).

СМЖ вытекает струей или частыми каплями, характерен смешанный плеоцитоз до 300-500 кл./мкл, содержание белка до 0,6 г/л.

При туберкулезе СМЖ может быть желтоватой, содержание белка до 20 г/л, цитоз редко превышает 200-300 кл./мкл, *содержание сахара и хлоридов снижено.*

Гнойные менингиты

СМЖ – давление повышено незначительно, жидкость мутная, зеленовато-серого цвета.

Плеоцитоз – до 2000 кл./мкл за счет нейтрофилов.

Белок – до 3-6 г/л.

Концентрация сахара и хлоридов в тяжелых случаях снижена.

Аналогичные данные могут быть при гемофильном менингите.

11. ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ МЕТОДОМ ПЦР

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР, PCR) изобрел в 1983 г. Кэри Мюллис (США). Впоследствии он стал в связи с этим Нобелевским лауреатом. В настоящее время ПЦР-диагностика является одним из самых точных и чувствительных методов диагностики инфекционных заболеваний.

В основе метода ПЦР лежит многократное удвоение определенного участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (*in vitro*). В результате нарабатываются количества ДНК, достаточные для визуальной детекции. При этом происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце.

Кроме простого увеличения числа копий ДНК (этот процесс называется амплификацией), ПЦР позволяет производить множество других манипуляций с генетическим материалом (введение мутаций, сращивание фрагментов ДНК) и широко используется в биологической и медицинской практике, например, для диагностики заболеваний (наследственных, инфекционных), установления отцовства, клонирования генов, введения мутаций, выделения новых генов.

Полимеразная цепная реакция в настоящее время является наиболее совершенным диагностическим методом, позволяющим выявлять единичные клетки – возбудители многих инфекционных заболеваний за счет многократного увеличения количества копий тестируемых специфических последовательностей ДНК.

Тест-системы основаны на принципе амплификации ДНК, позволяют обнаруживать патогенные для человека бактерии и вирусы даже в тех случаях, когда другими способами (иммунологическим, бактериологическим, микроскопическим) их выявление невозможно.

Это преимущество достигается за счет высокой чувствительности ПЦР-системы, которая составляет около 10 бактериальных клеток, в то время как чувствительность иммунологических и микроскопических тестов колеблется в пределах 10^3 - 10^6 клеток.

Тест-системы на основе ПЦР эффективны при диагностике труднокультивируемых, некультивируемых и персистирующих форм патогенных бактерий.

С этим приходится сталкиваться при латентных и хронических инфекциях, а также при тестировании объектов внешней среды. ПЦР-диаг-

ностикумы позволяют избежать основной трудности, связанной с неспособностью таких бактерий размножаться в лабораторных условиях. При ПЦР-диагностике размножению подвергается не бактерия, а только ее ДНК, причем не вся молекула ДНК, а только определенный фрагмент, являющийся маркером данного возбудителя.

ПЦР-диагностикумы, в отличие от иммунологических тест-систем, позволяют избежать проблем, связанных с перекрестно-реагирующими антигенами, тем самым обеспечивая абсолютную специфичность.

Определение можно проводить непосредственно в клиническом материале (кровь, сыворотка, лаважные массы, мокрота, слюна, желудочный сок, мазки, смывы).

Преимущества метода ПЦР как метода диагностики инфекционных заболеваний:

1. Прямое определение наличия возбудителей

Многие традиционные методы диагностики, например иммуноферментный анализ, выявляют белки-маркеры, являющиеся продуктами жизнедеятельности инфекционных агентов, что дает лишь опосредованное свидетельство наличия инфекции. Выявление специфического участка ДНК возбудителя методом ПЦР дает прямое указание на присутствие возбудителя инфекции.

2. Высокая специфичность

Высокая специфичность метода ПЦР обусловлена тем, что в исследуемом материале выявляется уникальный, характерный только для данного возбудителя фрагмент ДНК. Специфичность задается нуклеотидной последовательностью праймеров, что исключает возможность получения ложных результатов, в отличие от иммунологических методов анализа, где нередко ошибки в связи с перекрестно-реагирующими антигенами.

3. Высокая чувствительность

Метод ПЦР позволяет выявлять даже единичные клетки бактерий или вирусов. ПЦР-анализ обнаруживает наличие возбудителей инфекционных заболеваний в тех случаях, когда другими методами (иммунологическими, бактериологическими, микроскопическими) это сделать невозможно. Чувствительность ПЦР-анализа составляет 10-100 клеток в пробе (чувствительность иммунологических и микроскопических тестов – 10^3 - 10^5 клеток).

4. Универсальность процедуры выявления различных возбудителей

Материалом для исследования методом ПЦР служит ДНК возбудителя. Метод основан на выявлении фрагмента ДНК или РНК, являющегося

специфичным для конкретного организма. Сходство химического состава всех нуклеиновых кислот позволяет применять унифицированные методы проведения лабораторных исследований. Это дает возможность диагностировать несколько возбудителей из одной биопробы. В качестве исследуемого материала могут использоваться различные биологические выделения (слизь, моча, мокрота), соскобы эпителиальных клеток, кровь, сыроворотка.

5. Высокая скорость получения результата анализа

Для проведения ПЦР-анализа не требуется выделения и выращивания культуры возбудителя, что занимает большое количество времени. Унифицированный метод обработки биоматериала и детекции продуктов реакции и автоматизация процесса амплификации дают возможность провести полный анализ за 4-5 часов.

6. Возможность диагностики не только острых, но и латентных инфекций

Особенно эффективен метод ПЦР для диагностики труднокультивируемых, некультивируемых и персистирующих форм микроорганизмов, с которыми часто приходится сталкиваться при латентных и хронических инфекциях, поскольку этот метод позволяет избежать сложностей, связанных с выращиванием таких микроорганизмов в лабораторных условиях. Применение ПЦР-диагностики также очень эффективно в отношении возбудителей с высокой антигенной изменчивостью и внутриклеточных паразитов.

Следует отметить, что методом ПЦР возможно выявление возбудителей не только в клиническом материале, полученном от больного, но и в материале, получаемом из объектов внешней среды (вода, почва и т.д.).

Точность ПЦР-диагностики зависит от правильного забора и подготовки больного к проведению анализа. При проведении исследования на урогенитальные инфекции следует соблюдать ряд правил, позволяющих с наибольшей точностью выявить патоген:

1. Прием антибактериальных препаратов во время проведения ПЦР-анализа в значительной мере снижает точность анализа.
2. Предварительная «провокация» повышает выявляемость патогена, особенно при хронических и персистирующих формах заболеваний.
3. Проведение контрольного исследования после курса лечения допустимо не ранее чем через 1 месяц.
4. При длительном, хроническом течении инфекция часто не локализуется в нижних отделах УГИ, а распространяется «по восходящей».

5. Женщин лучше всего обследовать на наличие УГИ до или после менструаций, когда уровень эстрогенов низок.

6. Для забора материала на обследование мужчинам необходима задержка мочи.

Ограничения метода ПЦР:

1. Амплифицируется ДНК как живого, так и погибшего микроорганизма. Это налагает определенные требования при использовании ПЦР для контроля эффективности лечения. В общем случае подобный контроль должен проводиться спустя промежуток времени, в течение которого происходит полная элиминация возбудителя. Обычно этот интервал составляет 4-8 недель.

2. Возможность перекрестной реакции. Подбор праймеров происходит на основе существующих знаний о геноме данного и сходных микроорганизмов. Теоретически существует возможность присутствия такого же фрагмента и у других микроорганизмов, геном которых в настоящее время не расшифрован и которые не были протестированы на возможность перекрестной реакции. Присутствие в пробе таких микроорганизмов может привести к ложноположительному результату анализа.

3. Изменчивость микроорганизмов. Хотя при конструировании тест-системы фрагмент генома, используемый для амплификации, выбирается из высококонсервативной области, изменчивость микроорганизмов может приводить к тому, что некоторые генотипы или штаммы исследуемого возбудителя могут приобретать мутации в амплифицируемом участке генома и, таким образом, становиться неуловимыми данной тест-системой. Последние два пункта важны для разработчиков ПЦР-диагностик. В настоящее время разработаны стандарты, регламентирующие объем испытаний (включая проверку на перекрестные реакции, а также тестирование известных штаммов определяемого возбудителя), которые должна выдерживать тест-система, прежде чем она попадет на рынок.

Способы учета результатов ПЦР:

1. Качественная оценка (электрофоретический метод)

Во многих случаях при ПЦР-диагностике достаточно получить ответ «да» или «нет», как, например, при первичном выявлении инфекционных возбудителей, судебно-медицинских исследованиях, определении генных мутаций, специфических онкогенов и др. Обычным способом разделения продуктов ПЦР и идентификации специфического гена является электрофорез в агарозном или (реже) полиакриламидном геле. Методики электро-

форетического разделения достаточно стандартизированы и дают вполне воспроизводимые результаты. Результат должен быть безусловно отрицательным в контроле без изучаемой ДНК и положительным в пробе с ДНК, содержащей искомый участок гена. Положительный контроль может представлять собой целевую ДНК или участок гена, клонированный в плазмиде или амплифицированный с помощью ПЦР. Для учета результатов качественной ПЦР может быть использован и метод флуоресцентной детекции. Для этого по окончании ПЦР определяют наличие или отсутствие специфического сигнала с помощью специальных флуориметров (так называемый flash-метод). Поскольку здесь нет необходимости в электрофоретическом оборудовании, то очевидна существенная экономия рабочих зон и реагентов для лаборатории. Методы учета результатов ПЦР без применения электрофореза наиболее уместны и выгодны для многопрофильных лабораторий, где ПЦР-методы составляют лишь часть общего производственного процесса.

2. Количественная оценка результатов ПЦР

В ряде клинических ситуаций возникает вопрос о динамике патологического процесса и/или эффективности проводимой терапии. Эти вопросы наиболее актуальны при обследовании пациентов с хроническими инфекциями (гепатиты В и С, вирус иммунодефицита человека и др.). При диагностике исходят из того, что накопление продуктов ПЦР (ампликонов) пропорционально содержанию копий искомого гена в исследуемой пробе. Естественно, учет результатов количественной ПЦР можно проводить и с помощью гель-электрофореза с анализом интенсивности специфических сигналов ПЦР. Обязательным условием правильной количественной оценки результатов ПЦР являются надежные положительные контрольные пробы с известным содержанием копий искомого гена (например, 1000 копий гена гепатита С на одну ПЦР-реакцию). Ряд последовательных разведений количественного контроля дает возможность построить калибровочные кривые, по которым можно оценивать содержание генокопий в клинических образцах. Ключевым достижением в проведении количественной ПЦР стала разработка флуоресцентных ДНК-зондов, которые добавляются в реакционную смесь наряду с «обычными» праймерами и дают возможность отслеживания хода ПЦР во времени (так называемая real-time ПЦР), которая в 1993-1994 гг. была внедрена в соответствующих приборах и диагностических системах (принцип TaqMan). Существует еще несколько методов конструирования ДНК-зондов для количественной ПЦР. Методология TaqMan предусматривает синтез флуоресцентных ДНК-зондов, специфичных к средней части ампликона (между праймера-

ми) и имеющих на концах две метки. Одна из них – флуоресцентная молекула, другая – молекула-гаситель этой флуоресценции. Taq-полимераза в ходе ПЦР не только достраивает нуклеотидную цепочку, но и разрушает связанный флуоресцентный зонд. При этом флуоресцирующая метка выходит в свободное состояние, освобождаясь от влияния гасителя. Поэтому интенсивность флуоресценции по мере амплификации продуктов ПЦР возрастает пропорционально числу ампликонов и, соответственно, числу копий исходной ДНК. Специальный прибор, являющийся гибридом термоблока-амплификатора и флуориметра, осуществляет регулярные замеры флуоресценции в каждой пробирке (принцип real-time-ПЦР). В результате после 20-40 циклов ПЦР для каждого образца получают индивидуальные кривые. По калибровочным кривым с контрольными образцами можно вычислить, сколько копий искомого гена содержится в изучаемом образце.

Интерпретация результатов

При учете результатов количественного ПЦР следует опираться на референсные значения лаборатории, в которой выполнялось исследование.

Обнаружение вируса гепатита С

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 ВГС 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 ВГС на фоне полного отсутствия каких-либо других серологических маркеров не может полностью исключить ложноположительный результат ПЦР. Метод ПЦР позволяет не только выявить РНК ВГС в исследуемом материале, но и установить его генотип.

Уровень виремии оценивают следующим образом: при содержании РНК ВГС:

- от 10^2 до 10^4 копий/мл – слабая;
- от 10^5 до 10^7 копий/мл – средняя;
- выше 10^8 копий/мл – высокая.

Обнаружение вируса гепатита В

Оценка результатов исследования на ДНК ВГВ во многом аналогична описанной для гепатита С.

Обнаружение вируса иммунодефицита человека

Прямое количественное определение РНК ВИЧ с помощью ПЦР позволяет более точно, чем определение содержания CD4+клеток, предсказать скорость развития СПИДа у лиц, инфицированных ВИЧ, а следовательно, более точно оценить их выживаемость. 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 СПИДа. Вероятность развития СПИДа в 10,8 раза выше 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 виремии.

Обнаружение цитомегаловируса

Цитомегаловирус в исследуемом материале в норме отсутствует. ПЦР позволяет выявить наличие непосредственно вируса и количественно выразить его концентрацию в сыворотке крови (вирусную нагрузку).

Обнаружение вируса папилломы человека

Обнаружение в исследуемом материале вируса папилломы человека определенного типа еще не говорит о наличии у пациента злокачественной опухоли, но требует проведения гистологического исследования.

Обнаружение микобактерий туберкулеза

Микобактерии туберкулеза в материале в норме отсутствуют. ПЦР позволяет обнаружить непосредственно ДНК микобактерий туберкулеза и количественно выразить их концентрацию в исследуемом материале.

Обнаружение *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori в исследуемом материале в норме отсутствует.

Обнаружение гонококков

Гонококки в материале из уретры в норме отсутствуют.

Обнаружение микоплазм

Микоплазмы в исследуемом материале в норме отсутствуют.

Обнаружение *Chlamidia trachomatis*

Chlamidia trachomatis в материале из уретры в норме отсутствуют. Диагностика хламидиоза с помощью ПЦР – наиболее чувствительный и специфичный метод из всех. Чувствительность метода составляет 95-97%,

а специфичность – 95-98%. При урогенитальных инфекциях в материале из уретры методом ПЦР *Chlamidia trachomatis* обнаруживают в 15-40% случаев. При ревматоидном артрите урогенитальную инфекцию выявляют у 84% больных. Хламидии можно обнаружить у больных с ревматоидным артритом не только в отделяемом из урогенитального тракта, но и в жидкости из суставов.

Типовые ошибки при диагностике методом ПЦР

Несмотря на простоту и удобство метода, существует ряд условий, невыполнение которых может привести к получению недостоверного или ложного результата. Простой на первый взгляд метод имеет ряд подводных камней, с которыми так или иначе приходится сталкиваться практически каждому специалисту лаборатории. К различным ошибкам могут приводить как отсутствие опыта в использовании данной методики, так и стереотипы мышления персонала, ранее работавшего в биохимических или бактериологических лабораториях, где иные требования к работе. В результате таких ошибок могут быть получены ложноположительные, ложноотрицательные или недостоверные результаты анализов.

С точки зрения получения ложноотрицательного или ложноположительного результата особенно опасны ошибки, контроль которых невозможно осуществить во время проведения ПЦР-анализа, – прежде всего связанные с нарушением правил взятия, хранения и транспортировки клинического материала. Однако при диагностике могут допускаться и другие ошибки, которые могут быть не замечены сотрудником КДЛ при анализе результатов.

Все ошибки, допускаемые в лабораторной практике, можно разделить на три класса:

- 1) ошибки преаналитического этапа;
- 2) ошибки аналитического этапа;
- 3) ошибки постаналитического этапа.

1. Ошибки преаналитического этапа ПЦР-диагностики

Операции преаналитического этапа ПЦР-диагностики выполняются вне ПЦР-лабораторий, однако ошибки, допускаемые на этом этапе, оказывают едва ли не самое существенное влияние на результат исследования. Большинство этих ошибок невозможно выявить в ходе исследования, и, следовательно, существенно возрастает риск получения ложного результата. В связи с этим необходима совместная работа с различными подразделе-

лениями ЛПУ по разработке алгоритма взятия биоматериала и контроль его выполнения.

Взятие биологического материала

Первой и самой существенной ошибкой преаналитического этапа ПЦР-диагностики является неправильный выбор места взятия биологического материала для исследования. Поскольку метод ПЦР является прямым, т.е. позволяет непосредственно выявить причину заболевания, а в данном случае обнаружить патогенный микроорганизм, то биоматериал необходимо брать непосредственно в месте предполагаемой локализации инфекционного процесса. Исследование некоего «универсального материала», как, например, крови, не позволит определить наличие в организме патогена во всех случаях, за исключением тех, при которых возбудитель локализован именно в крови. В первую очередь это относится к патогенам, которые могут поражать многие органы и ткани, таким как, например, *Chlamydia trachomatis* или *Mycobacterium tuberculosis*.

Chlamydia trachomatis могут поражать эпителий слизистой оболочки урогенитального тракта, эпителий конъюнктивы глаза и синовиальной полости. Следовательно, при подозрении на урогенитальный хламидиоз материалом для исследования должен служить соскоб из урогенитального тракта, при поражении глаз у новорожденного – соскоб из конъюнктивы глаза, при хламидийном артрите – пунктат синовиальной жидкости.

Mycobacterium tuberculosis могут поражать практически любой орган и ткань организма человека, т.е. материал для исследования не должен быть одним и тем же при разных формах патологического процесса.

Таким образом, если у ребенка хламидиоз глаз, а для исследования взят образец из урогенитального тракта, а при туберкулезе почек для исследования берется мокрота, отрицательный результат не будет исключать факта инфицирования пациента.

Вторая ошибка на преаналитическом этапе – неправильное взятие материала на исследование.

Общими требованиями к биологическому материалу являются максимальная концентрация микроорганизмов в образце, а также отсутствие нежелательных примесей, ингибирующих ПЦР.

Например, *Chlamydia trachomatis* – облигатные внутриклеточные паразиты, следовательно, исследуемый материал должен содержать большое количество клеток эпителия. То есть при взятии материала для выявления этих микроорганизмов необходимо делать соскоб, а не мазок, поскольку в мазке *Chlamydia trachomatis* не будут обнаружены, даже если они находятся в организме в значительном количестве.

При взятии материала из урогенитального тракта необходимо избегать ингибирующих примесей, таких как слизь, кровь или гной. Для этого соскобы берут не ранее чем через два часа после мочеиспускания, у женщин учитывают дни цикла. Избыток слизи или гноя необходимо удалить стерильным ватным тампоном непосредственно перед взятием биоматериала. Забирать материал желательно специальными пластиковыми зондами, что снижает вероятность появления крови в образце, к тому же они, в отличие от ватных, не сорбируют транспортную среду и исследуемый материал.

Обработка биологического материала

Правильное взятие урогенитального соскоба – процедура болезненная для лиц мужского пола и детей, поэтому для исследования можно использовать первую порцию утренней мочи, содержащую максимальное количество эпителия. В последующем для работы необходимо получить клеточный осадок мочи. Однако следует учитывать, что осадок содержит большое количество солей и мочевины, которые при использовании технологий флуоресцентной детекции денатурируют зонды, что может привести к ложноположительным результатам. Поэтому клеточный осадок мочи необходимо в обязательном порядке промывать физиологическим раствором.

Следующая ошибка преаналитического этапа – неправильная обработка взятой крови. Для предотвращения свертываемости крови в процессе доставки необходимо использовать антикоагулянты. Во многих лабораториях в качестве антикоагулянта используется гепарин. Однако гепарин достаточно сильно ингибирует ПЦР, и независимо от используемой тест-системы и способа пробоподготовки все результаты для образца, его содержащего, окажутся недостоверными в случае наличия внутреннего контроля ПЦР или отрицательными, независимо от реального положения вещей в случае, если внутреннего контроля нет.

Хранение биологического материала

Необходимо помнить о температуре хранения биологического материала, а также о сроках и способах его доставки в ПЦР-лабораторию в случае, если транспортировка требует значительного времени. При нарушении сроков хранения или транспортировки биоматериала ДНК или РНК возбудителя может разрушаться, что приведет к ложноотрицательным результатам. Образцы рекомендуется хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение нескольких часов, для более длительного хранения необходимо замораживание. Единственное исключение – кровь, поскольку цельную

кровь замораживать нельзя! Необходимо получить плазму и уже ее замораживать. Заморозка должна быть однократной, в противном случае происходит разрушение нуклеиновых кислот.

2. Ошибки аналитического этапа ПЦР-диагностики

Ошибки аналитического этапа, как правило, связаны с невнимательным чтением инструкции, прилагаемой к набору для проведения ПЦР-анализа.

Одной из таких ошибок является неправильный выбор системы пробоподготовки. Менее опасно применение экспресс-методов для сложных биоматериалов, таких как, например, плазма крови, потому что в этом случае наиболее вероятно получение недостоверных результатов из-за оставшихся в пробе ингибиторов ПЦР, что в свою очередь вынудит специалиста КДЛ повторить эксперимент и выяснить причину неудачи. Гораздо опаснее, если из-за неправильно выбранной тест-системы в процессе пробоподготовки теряется часть или вся ДНК или РНК возбудителя – в этом случае есть риск получения ложноотрицательного результата.

Вторая ошибка – неправильно приготовленные фоновые пробирки для тест-систем с флуоресцентной детекцией по конечной точке. Чаще всего это связано с тем, что сотрудник лаборатории забывает их менять при появлении новой серии реактивов или не делает этого из соображений экономии. Возможно, что одни и те же компоненты реакционной смеси едва ли будут иметь различный уровень флуоресценции, однако в разных сериях реактивов могут отличаться концентрации компонентов, и поэтому высока вероятность различного уровня флуоресценции. Таким образом, ошибка, влияния которой в некоторых случаях можно не заметить, в других может обусловить большое количество недостоверных результатов.

Еще одной ошибкой, связанной с неправильным приготовлением фоновых пробирок, является добавление в них полимеразы. Это может произойти как случайно, так и вследствие того, что лаборант не до конца понимает, почему полимеразу добавлять не нужно. Здесь могут быть два варианта развития событий: если в тест-систему не входит внутренний контроль или в качестве отрицательного контрольного образца используется буфер, не прошедший выделения, и если в тест-систему входит внутренний контроль, который находится под парафином, и/или отрицательный образец проходит стадию выделения. В первом случае добавление полимеразы может существенно не сказаться на результате, однако и в этом случае есть риск контаминации как положительным, так и внутренним контролем. Во втором случае все отрицательные значения оказываются недостоверными. Обнаружить ошибку не представляется проблемой, по-

скольку нормировочные значения оказываются очень высокими, близкими к 10^6 , а значения флуоресценции в некоторых пробирках существенно ниже 1.

Контаминация

Проблема контаминации возникает при неправильной организации работы лаборатории или при неаккуратном обращении с положительными образцами. Так, при использовании гель-электрофореза в качестве метода детекции комната для его проведения обязательно должна иметь отдельный вход и систему вентиляции. В противном случае вероятность того, что ампликоны из открывающихся пробирок будут попадать в другие помещения, очень высока. Это может привести к тому, что со временем все больше исследуемых образцов на часто встречающиеся инфекции будут оказываться положительными. При этом на первых этапах такого загрязнения отрицательный контроль может оставаться чистым, поскольку появление ложноположительных результатов носит статистический характер.

В случае флуоресцентной детекции пробирка не открывается и теоретически вероятность контаминации близка к нулю, однако возможность ее открытия не исключена. Поэтому лучше, если амплификация и детекция будут проводиться в отдельной комнате, тогда в случае непредвиденной ситуации контаминированной окажется одна комната.

Еще одна ошибка, приводящая к контаминации образцов, связана с неаккуратным обращением как с клиническими пробами, так и с положительными контрольными образцами и стандартами. Некоторые специалисты лаборатории с целью экономии при внесении в большое количество пробирок одного и того же вещества используют один наконечник. Это возможно, если пробирки пустые или их содержание одинаково (подготовка амплификационных пробирок). Однако если в пробирке находится образец, как, например, при пробоподготовке, то при внесении даже одного и того же раствора в разные пробирки увеличивается риск переноса ДНК – так называемая кросс-контаминация. С целью предотвращения кросс-контаминации также рекомендуется для внесения образцов, потенциально содержащих ДНК, использовать наконечники с фильтрами.

Помимо этого, при неаккуратной работе есть риск внести в пробу ингибиторы (например, тальк с перчаток).

Ошибки при интерпретации результата

Говоря об ошибках при интерпретации результатов, имеет смысл рассмотреть различные способы детекции.

При детекции с использованием гель-электрофореза есть риск принять неспецифические фрагменты за специфичные, если они близки по длине и нет возможности четко и однозначно сравнить с положительным контролем и в идеале с маркером длин.

В случае нарушений правил работы существует риск контаминации уже на этапе детекции. Такого рода контаминация отслеживается в случае, если полоса наблюдается в заведомо отрицательной пробе, однако она неотличима от контаминации в лаборатории и требует повторной проверки всех образцов.

Одной из ошибок интерпретации, связанной с использованием метода флуоресцентной детекции по конечной точке, является невнимательное отношение к нормировочным значениям фоновых пробирок и к значениям флуоресценции в отрицательных пробах. Так, при неправильном хранении зонды в фоновых пробирках могут разрушаться, и нормировочные значения существенно увеличиваются (от нескольких часов до нескольких дней), при этом значения флуоресценции в образцах оказываются в большей или меньшей степени занижены. Главным критерием достоверности полученных результатов в данном случае могут служить отрицательные пробы. При отсутствии расхождений между фоновыми и амплификационными пробирками отрицательные образцы имеют значения флуоресценции, близкие к единице или в редких случаях чуть выше. Если значения флуоресценции в одном или нескольких образцах или отрицательном контроле существенно ниже единицы, с большой долей вероятности можно утверждать, что фоновые пробирки не соответствуют данному исследованию, в этом случае необходимо их поменять.

Может случиться так, что фоновая флуоресценция возрастает в амплификационных пробирках, в то время как в фоновых пробирках флуоресценция остается неизменной. Такая ситуация может возникнуть, когда амплификационные пробирки хранятся при комнатной температуре. В этом случае будет увеличиваться содержание положительных результатов с низкими значениями флуоресценции. Результаты при этом получаются такие же, как при контаминации в лаборатории, однако в данном случае все низкие значения флуоресценции будут примерно одинаковы, что в случае контаминации встречается достаточно редко, поскольку маловероятно, что во все отрицательные пробирки попадет равное количество постороннего материала. Подобного легко избежать, если менять фоновые пробирки раз в месяц-полтора, в этом случае, как правило, не успевают появиться достаточно большая разница между уже готовыми фоновыми и амплификационными пробирками.

Наиболее частая ошибка при исследовании методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени связана с прибором, который при больших колебаниях флуоресценции может зафиксировать ложноположительные результаты.

В связи с этим необходимо проводить анализ индивидуальной кривой. Пороговая линия должна пересекать индивидуальную кривую в области начала экспоненциального роста, и это не один из множества пиков колебания флуоресценции. Также прибор может выдать ложноотрицательный результат в случае, если на первых циклах ПЦР по каким-то причинам произошло существенное уменьшение флуоресценции. Эту ошибку можно обнаружить при анализе исходных кривых флуоресценции. Если образец положительный, то на исходной кривой будет виден четкий экспоненциальный рост. Для большей достоверности можно сравнить такую сомнительную кривую с кривой заведомо положительной. Все положительные кривые имеют сходный угол наклона, и уровень флуоресценции при выходе на плато заметно отличается от колебаний и отрицательных образцов.

3. Ошибки постаналитического этапа ПЦР-диагностики

Ошибки на завершающем, постаналитическом этапе связаны с неверной интерпретацией врачом результатов ПЦР-анализа вследствие ошибочных представлений об инфекционном агенте или о возможностях метода.

Например, контрольное исследование на хламидиоз через 1 неделю после окончания курса антибиотиков даст положительный результат. Врач сделает вывод о неэффективности проведенной терапии. Однако окончательный вывод можно сделать не ранее чем через 4-6 недель, после того как сменится эпителиальный слой, в котором паразитирует данный микроорганизм. Более ранняя диагностика может показать неверный результат, поскольку в клетках эпителия еще сохраняются погибшие микроорганизмы. Важно учитывать специфичность используемых тест-систем. Так, например, пациент с предполагаемым диагнозом «респираторный хламидиоз» направляется на исследование. При постановке ПЦР используется видоспецифическая тест-система для выявления ДНК *C. Trachomatis* – результат исследования отрицательный. Однако врач не должен снимать предполагаемый диагноз, поскольку инфекция может быть вызвана другими видами хламидий, например, *C. pneumonia*, *C. pecorum*, *C. psitaci*, которые не диагностируются данной тест-системой. То есть при назначении ПЦР-исследования врач должен очень четко представлять границы специфичности применяемых тест-систем.

Вместе с тем несовпадение результатов различных методов исследования не говорит об ошибке. Зачастую ПЦР-исследование дает положительный результат, в то время как ИФА – отрицательный. Несовпадение результатов исследований может объясняться, например, периодом «серологического окна».

В случае обратных результатов исследований возможен «иммунологический след» – остаточный уровень антител, который иногда может сохраняться многие месяцы и даже годы после выздоровления, либо при проведении ПЦР не учитывается видоспецифичность тест-систем.

Приведенные примеры показывают, что для получения качественных результатов исследований необходимо четкое выполнение правил работы на всех этапах клинической лабораторной диагностики и тесная взаимосвязь специалистов ПЦР-лаборатории с врачами-клиницистами.

Необходимо помнить, что, во-первых, метод ПЦР должен применяться клиницистами осмысленно, и врач, решивший использовать ПЦР в своей работе, должен обладать определенными знаниями об особенностях и возможностях данного метода. Во-вторых, между клиницистом и ПЦР-лабораторией должна существовать тесная обратная связь, необходимая для анализа сложных случаев и выработки правильной диагностической стратегии. В-третьих, ПЦР-анализ не является панацеей в диагностике и не заменяет существующие методы исследований, а лишь дополняет их. И главное – ПЦР не может заменить интуицию и аналитическое мышление, которыми должен обладать врач, рассчитывающий на успех.

12. КОПРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Копрологические исследования включают макроскопическую оценку каловых масс (цвет, запах, консистенция, наличие патологических примесей – гной, слизь, кровь) и микроскопический анализ. В кале здоровых детей отсутствуют или содержатся в незначительном количестве неперева- ренные мышечные волокна, нейтральный жир, жирные кислоты, крахмал.

Креаторея – наличие неперева- ренных мышечных волокон; указывает на недостаточность протеолитических ферментов. Этот признак неспе- цифичный, поскольку может свидетельствовать о снижении ферментатив- ной активности поджелудочной железы, а также недостаточности фермен- то- и кислотопродукции желудка, энтерите и энтероколите.

Стеаторея – признак недостаточности липазы желчи, нарушенного расщепления и всасывания в кишечнике. В зависимости от степени нару- шения расщепления и резорбции жира различают 3 типа стеатореи: I тип характеризуется повышенным содержанием нейтрального жира в кале, что отражает дефицит липазы поджелудочной железы; при II типе отмечается избыточное количество жирных кислот, что может быть признаком дефи- цита желчи, нарушенного пищеварения и всасывания, усиленного пассажа кишечного содержимого; III тип характеризуется наличием нейтрального жира и продуктов его превращения по ходу кишок, указывает на наруше- ние расщепления и всасывания жира на всех этапах пищеварения.

Амилорея – наличие крахмала в кале – признак функциональной не- достаточности поджелудочной железы, желудка, реже слюноотделения и ускоренного пассажа кишечного содержимого.

Косвенным показателем усиленной экссудации при воспалительном процессе в кишечнике является повышение содержания в кале раствори- мого белка и муцина (реакция Трибуле).

Ориентировочным критерием преобладания бродильных или гни- лостных процессов в кишках является величина pH. У здоровых лиц этот показатель соответствует 6,5-8. Сдвиг pH в кислую сторону свидетельству- ет о преобладании бродильных процессов – бродильная диспепсия. Для этого состояния характерен кашицеобразный стул золотистого цвета с пу- зырьками газа и остатками неперева- ренной пищи. Сдвиг pH в сторону ос- нований отмечается при гнилостных процессах. Кал при этом зловонный, темно-коричневый, определяется креаторея.

Исследование кала дает возможность выделить копрологические синдромы, оценка которых имеет важное значение для диагностики основного заболевания, функциональных или органических изменений кишечника.

Гастритический синдром: кал темно-коричневого цвета, гнилостного запаха, щелочной реакции; микроскопически обнаруживают креаторею, мыла.

Недостаточность функции поджелудочной железы: кал серовато-желтого цвета, зловонный, реакция щелочная; микроскопически определяют креаторею, амилорею, нейтральный жир.

Недостаточность секреции и экскреции желчи: кал серовато-белой окраски, зловонный, кислой реакции; микроскопически выявляют увеличение количества нейтрального жира, желчных кислот, амилорею.

Недостаточность расщепления и всасывания в тонкой кишке: кал желтого цвета, слабощелочной реакции; умеренная стеаторея, значительное повышение содержания желчных кислот, мылов, клетчатки, амилорея.

Бродильная диспепсия: кал золотисто-желтого цвета, кислого запаха, резко кислой реакции, избыток крахмала, клетчатки, иодофильной флоры.

Гнилостная диспепсия: кал темно-коричневого, зеленовато-коричневого цвета, гнилостного запаха, щелочной реакции с повышенным количеством мышечных волокон, мыл.

Дистально-колитический синдром: кал темно-коричневого цвета, запах обычный, реакция щелочная, много слизи, лейкоциты, эритроциты. Чаще свойственно инфекционному поражению кишечника.

Копрограмма – это результат макроскопического, химического и микроскопического исследования кала.

Анализ является обширным, довольно достоверным показателем функции многих отделов желудочно-кишечного тракта (желудка, печени, поджелудочной железы, кишечника).

Кал собирается в чистую посуду.

Общий вид анализа в норме и патологии представлен в таблице.

Копрологическое исследование

Показатели	В норме	Больной, 5 лет	Больной, 9 лет
Макроскопическое исследование			
1. Форма	Показатели 1-4 зависят от возраста ребенка	Неоформленный	Оформленный
2. Консистенция		Жидкий	Плотный
3. Цвет		Зеленый	Коричневый
4. Запах		Зловонный	Естественный
5. Слизь	Нет	В большом количестве	-
6. Гной	Нет	В большом количестве	-
7. Кровь	Нет	Прожилки крови	-
Химическое исследование проводится специально по назначению врача: наличие стеркобилина, билирубина, аммиака, кишечных ферментов и др.			
Микроскопическое исследование			
1. Соединительная ткань	(-) – (+) – (++)	++	+
2. Мышечные волокна	(-) – (+) – (++)	++	-
3. Нейтральный жир	(-) – (+) – (++)	+++	-
4. Жирные кислоты	(-) – (+) – (++)	+	++++
5. Мыла	(-) – (+) – (++)	+	+++
6. Непереваренная клетчатка	(-) – (+) – (++)	+++	++
7. Переваренная клетчатка	(-) – (+) – (++)	+++	-
8. Крахмал	(-) – (+) – (++)	++++	-
9. Слизь	Нет	В большом количестве	-
10. Лейкоциты	2-4 в п/зр	20-30 в п/зр	1-2 в п/зр
11. Эритроциты	1-2 в п/зр	10-15 в п/зр	0-1 в п/зр
12. Эпителий	2-4 в п/зр	25-30 в п/зр	1-2 в п/зр
13. Простейшие	Нет	-	-
14. Яйца глистов	Нет	-	<i>Asc. Lumb.</i>

Трактовка анализа

Результаты микроскопического исследования от первого до восьмого (остатки в кале непереваренной пищи) являются показателями процесса пищеварения. Записывается количество в плюсах: в норме может быть -, + или ++. Большое количество (+++ или ++++) указывает на нарушение соответствующих процессов пищеварения.

Например, **увеличение:**

- *соединительной ткани и мышечных волокон (креаторея)* – признак ферментативной недостаточности желудка и поджелудочной железы, а также возможно быстрого передвижения химуса по кишечнику (энтерит);

- *нейтрального жира (стеаторея)* – показатель недостаточности панкреатической липазы, быстрого транзита химуса (энтерит);

- *нейтрального жира, жирных кислот и мыл* (мыла – это остатки жирной пищи) – недостаточное количество желчи;

- *клетчатки и крахмала (амилорея)* – недостаточность поджелудочной железы, острое воспаление тонкой кишки.

Слизь в большом количестве, увеличение лейкоцитов, эритроцитов, эпителия – признак выраженного воспалительного процесса в кишечном тракте (дизентерия, энтероколит).

Наличие *простейших* (лямблии) и *яиц гельминтов* (острицы, аскариды) – показатель их инвазии в кишечнике.

Примеры копрограмм с НЯК

Больной, 5 лет

Кал неоформленный, жидкий, зеленый, слизь, гной в большом количестве, прожилки крови, неперевариваемая, перевариваемая клетчатка, крахмал в большом количестве (+++), лейкоциты 20-30 в п/зр, эритроциты 10-15 в п/зр, эпителий 25-30 в п/зр.

Диагноз: предполагаемый НЯК, возможно, сальмонеллез. Ориентироваться на анамнез. При указании на хронический характер процесса запланировать колоноскопию, МРТ кишечника.

Больной, 10 лет

Стул темно-коричневый, кашицеобразный, слизь ++, детрит ++, нейтральный +, мыла ++, неперевариваемая клетчатка ++, назофильные бактерии +, лейкоциты до 20 в п/зр, эритроциты до 10 в п/зр.

Диагноз: язвенный колит. Для уточнения диагноза требуются дополнительные методы исследования: бак. посев кала, колоноскопия, КТ кишечника.

Анализ кала на скрытую кровь проводят в ситуациях, связанных с длительной анемией, перемежающимся неустойчивым стулом, болями в области кишечника, подозрением на туберкулез или опухолевый процесс в кишечнике, болезнь Крона, НЯК. Скрытой называется кровь, не изменяющая цвет кала и не определяемая макро- и микроскопически (С.Г. Щербак, 2015). В норме с калом выделяется до 2 мл крови. Реакции на скрытую кровь основаны на свойстве кровяного пигмента ускорять окислительные процессы. Легкоокисляемое вещество – бензидин, гваяк, окисляясь, меняет цвет. По интенсивности окраски кала и по скорости появления окрашивания различают слабоположительную (+), положительную (++ и +++) и резкоположительную (++++) реакции.

Подготовка к исследованию предусматривает исключение мясных продуктов, хрена, огурцов, цветной капусты, препаратов железа, НПВС.

Реакция с бензидином (реакция Грегерсена) слишком чувствительна и дает ложноположительные результаты. Количественный тест «Гемоквант» обладает высокой чувствительностью, но на него может оказывать влияние употребление мяса и прием аспирина. Иммунохимические тесты (наборы «Гемоселект») позволяют выявить в кале человеческий гемоглобин и не требуют ограничений в питании и приеме лекарств.

Причины ложноположительных результатов могут быть связаны с попаданием менструальной крови, геморроем, трещиной губ, патологией десен, носовыми кровотечениями.

Кальпротектин фекальный

Кальпротектин (К.) является продуктом нейтрофильных гранулоцитов, обнаружение которых в кале указывает на воспаление стенки кишки. К числу белков такого типа относят также лактоферрин, лизоцим, миелопероксидазу, эластазу и кальпротектин. Это биомаркеры «фекального воспаления». К. – белок с молекулярным весом 36 кДа. Синтез К. в кале отражает приток нейтрофилов в просвет кишки, что подтверждается высокой корреляцией результатов исследования концентрации К. с оценкой экскреции гранулоцитов меченых индием – 111. Повышение концентрации К. более 120 мкг/г отмечают более чем у 90% больных с воспалительными заболеваниями кишечника на этапе первичной диагностики. Выявление фекального К. позволяет дифференцировать больных с синдромом раздраженного кишечника с органическими заболеваниями – болезнью Крона, НЯК, аутоиммунным гастритом, дивертикулитом, онкологическими заболеваниями кишечника.

Референсные значения К.: 10-1800 мкг/г.

13. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бактериологические исследования – комплекс методов для выявления патогенных микроорганизмов у больного, у носителя или на объектах внешней среды. Бактериологические исследования используются также для обнаружения условно-патогенных и санитарно-показательных микробов, характеризующих степень загрязнения внешней среды, для изучения микробного пейзажа определенной среды (объекта). Материал и метод бактериологического исследования зависят от цели анализа, условий среды, патогенеза и течения заболевания.

Микробиологические (бактериологические) лаборатории РФ осуществляют свою деятельность согласно приказу Министерства СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Сбор и транспортировка биоматериалов осуществляется согласно Методическим указаниям МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

Сепсис, бактериемию могут вызывать практически все микроорганизмы, относящиеся к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Из последних наибольшее значение имеют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Aerococcus viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*; представители родов *Klebsiella*, *Yersinia*, *Candida* и другие. Выделяют внегоспитальные и госпитальные штаммы микроорганизмов. При определенных условиях (иммунодефицитные состояния, резистентность к антибиотикам, слабая эффективность последних) септический процесс может инициировать сапрофитная флора, включая лактобактерии.

Взятие исследуемого материала

Кровь для посева следует брать, соблюдая правила асептики, для того, чтобы избежать попадания микроорганизмов из внешней среды.

Оценка результатов

При наличии роста результаты оцениваются в зависимости от вида выделенных бактерий, скорости и массивности роста. Рост на всех исполь-

зуемых средах в большинстве случаев должен быть расценен как явная бактериемия, если нет оснований считать, что во время взятия крови произошло загрязнение бактериями внешней среды. При соблюдении всех правил асептики выделение даже таких «непатогенных» видов, как эпидермальный стафилококк или кишечная палочка, следует считать проявлением бактериемии. У целого ряда больных, для которых характерно понижение иммунореактивности организма (у онкологических, ожоговых больных, при лучевой болезни и т.п.), эти и другие так называемые «непатогенные» микроорганизмы могут быть возбудителями инфекционных процессов, в том числе и сепсиса.

При появлении роста на одной, двух или трех средах следует соотносить результаты посева с клиническими данными и с результатами предыдущих (и последующих) бактериологических исследований. Наличие в других материалах от того же больного идентичных штаммов микроорганизмов свидетельствует о том, что выделение этих микробов в посевах крови не случайно.

В отношении системных инфекций следует отметить, что у здоровых лиц кровь, ликвор и внутренние органы, не сообщающиеся с внешней средой, обычно стерильны, и обнаружение тех или иных бактерий в соответствующем клиническом материале обычно считается клинически значимым. Несмотря на отсутствие общей закономерности в присутствии тех или иных бактериальных видов, есть наблюдения, свидетельствующие о преобладании в указанных материалах определенных микроорганизмов при различных клинических ситуациях.

Так, из крови при лихорадке неясного происхождения нередко высевают сальмонеллы, пневмококки, бруцеллы, менингококки, пастереллы, листерии, при бактериальных эндокардитах – зеленыящие стрептококки, энтерококки, стафилококки, коринебактерии, в случае бактериемии на 1-й неделе жизни – *Streptococcus agalactiae*, *E. coli* и *S. aureus*, после травм или операций на брюшной полости – грамотрицательные палочки (энтеробактерии, облигатные анаэробы кишечника, псевдомонады).

При менингите в ликворе помимо менингококков могут быть обнаружены пневмококки, *Haemophilus influenzae*, листерии, сальмонеллы, возбудители туберкулеза, у новорожденных при септицемии и менингите – *S. agalactiae*, грамотрицательные палочки и листерии. При внутричерепных абсцессах преобладают анаэробы (пептострептококки, бактероиды и близкородственные бактерии, актиномицеты), а из аэробов чаще обнаруживаются стрептококки.

Рекомендуется производить повторные посевы крови, которые позволяют не только подтвердить бактериологический диагноз, но и проводить контроль эффективности лечения.

При остром сепсисе, менингите, остеомиелите, артрите, острых нелеченных бактериальных пневмониях и пиелонефрите собирают 2 пробы из двух сосудов или двух участков кровеносного сосуда перед началом антибактериальной терапии.

При подозрениях на наличие эндокардита и вялотекущего сепсиса с маленькой (10-30 КОЕ/мл) концентрацией возбудителя в циркуляции:

- при наличии острого процесса собирают 2 пробы из двух участков сосудов (различных сосудов) в течение первых 1-2 часов подъема температуры тела (не на пике температуры!) и до начала терапии;

- при подостром или вялотекущем течении собирают в первый день 3 пробы с интервалом 15 минут и более. Если все пробы отрицательны, на вторые сутки после посева собирают еще 3;

- у пациентов с эндокардитами, получающими антибиотики, собирают по 2 отдельные пробы в каждый из трех дней с положительной клинической динамикой терапии.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Спинномозговую жидкость исследуют во всех случаях предполагаемого менингита как первичного процесса, так и осложнения после черепно-мозговой травмы, нейрохирургической операции или наличия инфекционного очага в организме.

Наиболее частыми возбудителями менингита у новорожденных являются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* (гр. В, D), *Listeria monocitogenes*, у детей раннего возраста – *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*.

У лиц пожилого возраста и ослабленного контингента больных возникновение менингита может быть как результатом заражения *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, так и проявлением внутригоспитальной инфекции, вызванной *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Salmonella*. Этиологическим фактором менингитов, развившихся после черепно-мозговой травмы или как осложнение после нейрохирургических операций, чаще всего яв-

ляются *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*.

Как правило, менингит вызывается только одним микроорганизмом.

Взятие исследуемого материала

Для бактериологического анализа обычно используют спинномозговую жидкость, взятую в стерильных условиях при люмбальной пункции или при пункции боковых желудочков мозга.

Оценка результатов исследования

Спинномозговая жидкость является стерильной средой, поэтому выделение любого микроорганизма должно расцениваться как положительный результат. Редко нахождение условно-патогенных микроорганизмов и сапрофитов, которые ранее никогда не выявлялись, может вызвать сомнение и расцениваться как загрязнение или в момент взятия пробы, или при повторных посевах со среды обогащения. В таких случаях большое значение имеют клинические данные.

При вторичных менингитах, обусловленных инфекцией гнойно-воспалительных процессов различной локализации (абсцесс, флегмона, отит, синусит, язвы от пролежней, фурункулы), необходимо провести микробиологическое исследование этого очага, потому что возможна вероятность обнаружения идентичных микроорганизмов и в спинномозговой жидкости.

У детей параллельно с исследованием спинномозговой жидкости необходимо проводить исследование гемокультур, так как менингиты часто связаны с бактериемией, и она предшествует появлению микроорганизмов в спинномозговой жидкости. При хронических процессах с временным улучшением желательно провести микробиологические исследования ликвора после окончания антибактериального лечения.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ

Желчь исследуют при воспалительных заболеваниях желчного пузыря и желчных протоков (холециститы, холангиты, желчнокаменная болезнь). В норме желчь стерильна, но при инфицировании желчи в 70-80% случаев высевают *Escherichia coli*, *Enterococcus*, несколько реже — *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, а также *Salmonella* (при временном и хроническом бактерионосительстве). Из анаэробных микроорганизмов вы-

деляют *Clostridium perfringens*, в 10-20% случаев желчнокаменной болезни – *Peptococcaceae*. В отдельных случаях встречается смешанная аэробная и анаэробная инфекция.

Взятие исследуемого материала

Желчь собирают при зондировании в процедурном кабинете отдельно по порциям А, В и С в три стерильные пробирки либо во время операции с помощью шприца в одну пробирку, соблюдая правила асептики. Полученные порции желчи доставляют в лабораторию не позднее 1-2 часов от момента взятия, следя за тем, чтобы пробирки находились в строго вертикальном положении.

Оценка результатов

Наиболее достоверным является исследование желчи, полученной во время операции. При дуоденальном зондировании возможна контаминация желчи микрофлорой ротовой полости и верхних отделов пищеварительного тракта. Так, стафилококки и стрептококки находят в дуоденальном содержимом значительно чаще, чем в желчном пузыре при оперативном вмешательстве. Поэтому следует с особой осторожностью подходить к определению этиологической роли указанных микроорганизмов при холециститах и холангитах. Необходимо проводить количественное определение каждого вида бактерий в 1 мл желчи, так как по степени микробного обсеменения можно судить о локализации воспалительного процесса и более объективно оценивать его динамику при повторных исследованиях. Выделение золотистого стафилококка в значительном количестве может свидетельствовать о наличии печеночного или диафрагмального абсцесса. Обнаружение в дуоденальном содержимом сапрофитных нейссерий и дрожжеподобных грибов свидетельствует о контаминации желчи микрофлорой ротовой полости.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ

Исследование мочи проводится у пациентов с наличием или без изменений в моче, имеющих жалобы на дизурические явления, учащение или урежение мочеиспускания, а также у детей с неясной лихорадкой (порой единственным симптомом инфекции мочевыделительной системы у детей 1-го года жизни может быть лихорадка), детей, имеющих родителей, страдающих заболеваниями мочевыделительной системы.

Забор мочи производится с предварительным туалетом половых органов как девочек, так и мальчиков в стерильную пробирку или стаканчик (можно приобрести в аптеке или в лаборатории) из средней струи. Если неинвазивный сбор мочи невозможен, можно прибегать к катетеризации мочевого пузыря или его пункции (при этом с помощью УЗИ необходимо убедиться в наличии мочи в мочевом пузыре).

Диагностически значимой следует считать бактериурию (Grabe M. et al., 2012):

- 100 000 и более микробных тел в 1 мл мочи (КОЕ/мл), собранной в стерильную емкость при свободном мочеиспускании;
- 10 000 и более микробных тел в 1 мл мочи, собранной с помощью катетера. Диагностически значимым считается 1000 КОЕ/мл мочи и более, полученной при катетеризации мочевого пузыря;
- любое число колоний в 1 мл мочи, полученной при надлобковой пункции мочевого пузыря.

В последние годы при ИМС в качестве экспресс-диагностики широкое распространение получило исследование мочи **с помощью быстрых тестов (dipstick tests)**, которые позволяют обнаружить присутствие лейкоцитарной эстеразы (пиурии) и оценить активность нитратредуктазы. Присутствие нитратов высокоспецифично для метаболизма возбудителей из группы *Enterobacteriaceae*, но необходимо учитывать, что грам+ бактерии и синегнойная палочка не имеют нитратредуктазы, не восстанавливают нитраты и тем самым дают отрицательную реакцию.

Во внебольничных условиях в этиологической структуре ИМС по-прежнему превалируют *Echerichii coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, среди которых лидирует *E. coli*. Адгезивность этого микроба обусловлена наличием на клеточной мембране характерных «фимбрий», обеспечивающих надежную фиксацию возбудителя в эпителии мочевой системы.

Существует гипотеза, предполагающая связь ИМС с внутриутробной Коксаки-вирусной инфекцией, а также с вирусами гриппа, парагриппа (Кусельман А.И., 1974), респираторно-синтициальными вирусами, аденовирусами, ЦМВ-инфекцией, ВПГ 1 и 2 типа (Коровина Н.А. и соавт., 2006; Маковецкая Г.А. и соавт., 2013).

Развитию ИМС способствуют также урогенитальный хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз.

Исследование мочи с помощью быстрых тестов
(dipstick tests)
(Европейское общество урологов, 2010)

Лейэстераза + Нитриты +	Диагноз ИМС наиболее вероятен. Показана АБТ
Лейэстераза – Нитриты +	АБТ при условии, что исследовались свежие образцы мочи. Показано микроскопическое исследование осадка и бакпосев мочи
Лейэстераза + Нитриты –	АБТ только при наличии симптомов ИМС. Показано микроскопическое исследование осадка и бакпосев мочи
Лейэстераза – Нитриты –	Диагноз ИМС маловероятен

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ПРИ ПАТОЛОГИИ УШЕЙ**

При воспалительных заболеваниях наружного, среднего и внутреннего уха исследуют гнойное или серозное отделяемое. При этом следует учитывать, что в норме в наружном ухе, слуховом проходе присутствует нормальная микрофлора, представленная сапрофитными и условно-патогенными бактериями – обитателями кожи. Это *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. В среднем и внутреннем ухе микрофлора отсутствует. При остром воспалительном процессе возбудителем может быть *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, а также *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *C. diphtheriae*, *Bacteroides*. При хронически протекающей инфекции чаще обнаруживают ассоциации грамотрицательных микроорганизмов рода *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, а также *Mycobacterium tuberculosis*, *Actinomyces* и плесневые грибы *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*.

Взятие исследуемого материала

При поражении наружного уха проводят обработку кожи 70% спиртом с последующим промыванием физиологическим раствором, затем отделяемое из очага собирают на стерильный ватный тампон.

При поражениях среднего и внутреннего уха исследуют пунктаты и материал, полученный во время оперативных вмешательств, собранный в стерильную посуду.

Оценка результатов

При выявлении специфических возбудителей интерпретация результатов не вызывает трудностей. В других случаях, когда процесс вызывается условно-патогенными бактериями, необходимо применение количественных критериев оценки. Преобладающий вид микроба, массивность роста, повторность выделения культур дают возможность сделать заключение о возможном возбудителе процесса.

Необходимо иметь в виду, что в процессе лечения антибактериальными средствами нередко происходит замена бактериальной флоры на грибковую или другую микрофлору.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОТДЕЛЯЕМОГО ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Вызвать гнойно-воспалительные заболевания полового тракта могут как истинно-патогенные микроорганизмы (*Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallida*, *Listeria monocytogenes*), так и микроорганизмы условно-патогенной группы, роль которых в последние годы заметно возросла. Наиболее часто из патологического материала выделяют условно-патогенные микроорганизмы родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а также родов *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Streptococcus* (гр. D, B), *Staphylococcus*, *Candida*, хламидийная инфекция (выявлять наличие инфекции у матери).

Микробиологическое обследование женской половой сферы представляет определенные трудности, так как нижние отделы полового тракта в норме содержат разнообразную микрофлору, меняющуюся в различные возрастные периоды жизни женщины.

Влагалище новорожденных заселяют молочнокислые бактерии, но постепенно они вытесняются кокковой группой (преобладает *Staphylococcus epidermidis*), которая остается характерной до наступления полового созревания.

В менопаузе вновь доминируют микроорганизмы кокковой группы.

В репродуктивном возрасте в составе микрофлоры преобладают аэробные молочнокислые бактерии (доминирует группа *Bact. Dederleini*) в

ассоциации с другими сапрофитами. Встречаются следующие виды и роды: *Lactobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus epidermidis* и др.

Количество аэробов составляет около 100 000 000 и 1 000 000 000 микробных клеток/г вагинального секрета. Кроме того, у многих здоровых женщин во влагалище можно обнаружить следующие условно-патогенные микроорганизмы, в норме обитающие в кишечнике или в других областях тела: *Escherichia coli*, *Streptococcus* групп В, D, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus vaginalis*, представители родов *Klebsiella*, *Clostridium*, *Chlamidium*, *Bacteroides*, *Candida*, *Mycoplasma*.

В процессе родов количество микроорганизмов во влагалище резко уменьшается, происходит самоочищение родовых путей. В первые 2-3 дня послеродового периода значительно нарастает число бактерий условно-патогенной группы (условия для жизнедеятельности молочнокислых бактерий отсутствуют). В лохиях обнаруживают в большом количестве эпидермальный стафилококк, эшерихии и другие энтеробактерии, микоплазмы, бактероиды, аэробные и анаэробные стрептококки. Постоянно, но не в большом количестве эти микроорганизмы обнаруживаются и в полости матки. Однако при гладком течении послеродового периода быстро наступает самоочищение полости матки.

Содержимое цервикального канала в норме стерильно. Лишь у наружного зева в слизисто-гнойной пробке в небольшом количестве могут быть обнаружены микроорганизмы (преимущественно молочнокислые бактерии) как результат обсеменения микрофлорой верхней трети влагалища.

Полость и придатки матки в норме стерильны.

Взятие исследуемого материала

Взятие материала для микробиологического исследования проводит врач-акушер-гинеколог при подозрении на инфекционную природу патологического процесса.

Оценка результатов

Интерпретация результатов микробиологического исследования материалов, полученных при обследовании половых органов женщин, представляет определенные трудности, так как чаще всего регистрируют рост нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов. В каждом конкретном случае следует учитывать совокупность признаков: данные микроскопии первичных мазков исследуемого материала, результаты прямого посева на плотные питательные среды (количественная оценка роста различных видов), а также клинические проявления заболевания и анамнез больной.

Так, при исследовании материала из закрытых полостей (пунктаты опухолевидных образований в малом тазу, околоплодные воды), а также органов, в норме стерильных (содержимое полости матки, кусочки органов, тканей, удаляемых при полостных операциях), рост микроорганизмов, особенно монокультуры в сочетании с находками микроорганизмов сходной морфологии в первичных мазках, с определенностью свидетельствует об их этиологической роли в воспалительном процессе.

При исследовании материала из мест, в норме имеющих разнообразную микрофлору, основная роль принадлежит количественной оценке различных видов бактерий, выросших при первичном посеве на плотные питательные среды. Кроме того, следует учитывать клинические данные, а также однотипность результатов при повторных исследованиях. Например, повторное выделение из цервикального канала в большом количестве идентичных штаммов микроорганизмов при остром сальпингоофорите можно расценивать как обнаружение возбудителя воспалительного процесса в придатках матки.

Учитывая, что взятие патологического материала проводят нестандартными тампонами, для ориентировочной оценки количественного соотношения видов микроорганизмов в ассоциации можно использовать следующие критерии:

I – очень скудный рост – рост только на жидких средах; на плотной питательной среде рост отсутствует;

II – скудный рост – на плотной питательной среде рост до 10 колоний микроорганизмов определенного вида;

III – умеренный рост – на плотной питательной среде рост от 10 до 100 колоний;

IV – обильный рост – на плотной питательной среде рост более 100 колоний.

I и II степени роста чаще всего свидетельствуют о загрязнении, III и IV степени роста – об этиологической роли данного микроорганизма.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ АУТОПСИИ

Микробиологические исследования проводят в случае летального исхода при гнойно-воспалительных заболеваниях, вызванных условно-патогенными бактериями.

В зависимости от клинического диагноза и сделанных в процессе вскрытия патологоанатомических находок материалом для микробиологического исследования служат кусочки органов и тканей, кровь, гной, экссудат и т.д.

Взятие исследуемого материала

Основным условием для получения достоверных результатов и их правильной интерпретации является раннее, не позднее 12 часов после смерти больного, взятие материала, даже при хранении трупа при пониженной температуре. Материал для микробиологического исследования берет персонал морга (врач и его помощник) с соблюдением правил асептики.

Оценка результатов

При микробиологическом исследовании трупного материала от больных с гнойно-воспалительной патологией следует помнить, что возбудители гнойной инфекции являются условно-патогенными бактериями, представителями нормальной микрофлоры человека, населяющей все области, соприкасающиеся с внешней средой и способной к активной инвазии в кровь, органы и ткани уже в агональный период и в первые же часы после смерти людей и без какой-либо инфекционной патологии. Поэтому при интерпретации результатов микробиологического исследования трупного материала необходимо сопоставить полученные результаты с данными прижизненного обследования, с клинической картиной болезни, патологическими и гистологическими находками.

Трупный материал, исследуемый при основных видах гнойной патологии

Виды патологии	Материал						
	Кровь	Кусочки ткани			Содержание гнойных полостей	Спинно-мозговая жидкость	Экссудат
		легкого	мозговых оболочек	прочих органов			
Сепсис	+	+		(+)	+		+
Пневмония		+					+
Перитонит	(+)				+		+
Раневая инфекция	(+)			+	+		+
Менингит		(+)	+			+	
Инфекция мочеполового тракта				+	+		+

(+) – исследование не обязательно.

**Основные патогенные и условно-патогенные
для человека бактерии**

Группа (категория)	Таксоны
1(I) Спирохеты	Роды <i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i>
2(II) Аэробные и микроаэрофильные, подвижные, спиральные и изогнутые грамотрицательные бактерии	Роды <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Spirillum</i> , <i>Wolinella</i>
4(I) Грамотрицательные, аэробные и микроаэрофильные палочки и кокки	Роды <i>Achromobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Agrobacterium</i> , <i>Afipia</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Brucella</i> *, <i>Burkholderia</i> *, <i>Flavimonas</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Francisella</i> *, <i>Kingella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Morococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i>
5(I) Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки: семейства энтеробактерий (1), вибрионов (2), пастерелл (3) и не отнесенные к ним роды (4)	1. Роды <i>Cedecea</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Ewingella</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Leclercia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Pantoea</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Tatumella</i> , <i>Yersinia</i> *. 2. Роды <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Vibrio</i> *. 3. Роды <i>Actinobacillus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i> . 4. Роды <i>Calymmatobacterium</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Chromobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Gardenella</i> , <i>Streptobacillus</i>
6(I) Грамотрицательные анаэробные прямые, изогнутые и спиральные бактерии	Роды <i>Anaerobiospirillum</i> , <i>Anaerorhabdus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>
8(I) Анаэробные грамотрицательные кокки	Род <i>Veillonella</i>
9(I) Риккетсии и хламидии: семейства риккетсий (1) и хламидий (2)	1. <i>Coxiella</i> *, <i>Ehrlichia</i> , <i>Rickettsia</i> *. 2. <i>Chlamydia</i> , <i>Chlamydophila</i>
17(II) Грамположительные кокки	Роды <i>Aerococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
18(II) Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры	Роды <i>Bacillus</i> *, <i>Clostridium</i>

Группа (категория)	Таксоны
19(II) Не образующие спор грамположительные палочки правильной формы	Роды <u>Erysipelothrix</u> , <i>Listeria</i>
20(II) Не образующие спор грамположительные палочки неправильной формы	Роды <i>Actinomyces</i> , <i>Arcanobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <u><i>Corinebacterium</i></u> , <i>Eubacterium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Rothia</i>
21(II) Микобактерии	Род <u><i>Mycobacterium</i></u>
22, 25, 26(II) Актиномицеты	Роды <i>Actinomadura</i> , <i>Gordona</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Oerskovia</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Tsukamurella</i>
30(III) Микоплазмы (или молликуты)	Роды <i>Mycoplasma</i> , <i>Ureaplasma</i>

Примечание. Подчеркнуты роды, содержащие один или несколько безусловно-патогенных видов (вариантов).

* Роды, в состав которых входит один или несколько возбудителей особо опасных инфекций.

**Частота обнаружения различных бактериальных видов
в материале из различных биотопов тела человека
и их этиологическое значение**

Бактерии	Частота обнаружения и этиологическое значение*					
	РТ	ЖКТ	МПТ	КР	Г	У
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>					С 1	С 2
<i>Acidaminococcus fermentans</i>		С 1				
<i>Acinetobacter</i> spp.	В 2		В 2	В 2	В 2	
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>					С 2	
<i>Actinomadura madurae</i>				С 2		
<i>Actinomyces</i> spp.	А 2		В 2	В 2	С 2	
<i>Aerococcus viridans</i>	В 1					
<i>Aeromonas</i> spp.		В 2		В 2		
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	С 2			С 2		
<i>Alcaligenes</i> spp.		В 2	С 2			
<i>Alloiococcus otitidis</i>						С 2

Бактерии	Частота обнаружения и этиологическое значение*					
	РТ	ЖКТ	МПТ	КР	Г	У
<i>Anaerobiospirillum succiniproducens</i>		С 2				
<i>Arachnia propionica</i>	В 1					
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	В 3			С2		
<i>Azotobacter</i> spp.					С 1	
<i>Bacillus anthracis</i>	С 3	С 3		С 3		
<i>Bacillus</i> spp.	В 1	В 2	С 1	В 1	В 2	
<i>Bacteroides</i> spp.	А 2	А 2	А 2	В 2	С 2	С 2
<i>Bartonella</i> spp.				С 3		
<i>Bifidobacterium</i> spp.	В 1	В 1	С 1	В 2	С 2	С 2
<i>Bilophila wadsworthia</i>			С 2			
<i>Bordetella pertussis</i>	В 3					
<i>Borrelia</i> spp.	В 1					
<i>Brucella</i> spp.	С 3				С 3	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>			С 3			
<i>Campylobacter</i> spp.	В 1	В 3	С 2			
<i>Capnocytophaga</i> spp.	В 2					
<i>Cardiobacterium hominis</i>	В 1					
<i>Chlamydia psittaci</i>	В 3		В 2			
<i>Chlamidia trachomatis</i>	С 3		В 3		В 3	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	В 3					
<i>Clostridium</i> spp.	В 2	А 2	А 2	В 2	С 2	С 2
<i>Corinebacterium diphtheriae</i> (токсигенные)	С 3			С 3	С 3	С 3
<i>Corynebacterium</i> spp.	В 1	В 1	В 2	В 2	В 2	С 1
<i>Coxiella burnetii</i>	С 3					
<i>Eikenella corrodens</i>	В 2			С 3		
<i>Enterobacteriaceae</i>	В 2	А 2	А 2	В 2	В 2	В 2
<i>Enterococcus</i> spp.	С 1	А 2	В 2	В 2		
<i>Erysipelothrix</i> spp.				С 3		
<i>Eubacterium</i> spp.		А 1		В 2		С 1
<i>Flavobacterium</i> spp.	С 2		С 2	В 2		

Бактерии	Частота обнаружения и этиологическое значение*					
	РТ	ЖКТ	МПТ	КР	Г	У
<i>Francisella tularensis</i>	С 3				С 3	
<i>Fusobacterium</i> spp.	А 2	А 2	В 1	В 2	С 2	С 2
<i>Gardnerella vaginalis</i>			В 2			
<i>Gemella</i> spp.	В 1					
<i>Haemophilus influenzae</i>	А 3				С 3	В 3
<i>Haemophilus influenzae</i> биовар III (<i>H. aegyptius</i>)					В 3	
<i>Haemophilus ducreyi</i>			В 3			
<i>Haemophilus</i> spp.	А 2					
<i>Helicobacter pylori</i>		В 3				
<i>Kingella</i> spp.	С 2					
<i>Lactobacillus</i> spp.	В 1	А 1	А 1		С 2	
<i>Legionella</i> spp.	В 2					
<i>Leptospira interrogans</i>			С 3			
<i>Leptospira</i> spp.				С 3	С 3	
<i>Leptotrichia buccalis</i>	В 1					
<i>Listeria</i> spp.			С 2	С 2		
<i>Micrococcus</i> spp.	А 1			А 1		
<i>Mobiluncus</i> spp.			В 2			
<i>Moraxella catarrhalis</i>	В 2		С 1		В 1	В 2
<i>Moraxella</i> spp.	В 1		В 1	С 2	В 2	
<i>Mycobacterium</i> spp.	В 2	В 2	В 2	В 2	С 2	С 2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	В 3				С 3	
<i>Mycoplasma hominis</i>			В 2			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	В 2					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	С 3	С 3	В 3		В 3	
<i>Neisseria meningitidis</i>	В 2		С 3		В 3	
<i>Neisseria</i> spp.	А 1	В 1	В 1		В 1	
<i>Nocardia</i> spp.	В 3			С 2	С 3	
<i>Pasteurella</i> spp.	С 2			С 2		
<i>Pediococcus</i> spp.		С 1				
<i>Peptococcus</i> spp.	В 2	А 1	В 2	С 2		С 2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	А 2	В 2	В 1	В 2	С 2	С 2
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		С 2		С 2		

Бактерии	Частота обнаружения и этиологическое значение*					
	РТ	ЖКТ	МПТ	КР	Г	У
<i>Porphyromonas</i> spp.	A 2	A 2	A 2	B 2		
<i>Prevotella</i> spp.	A 2	A 2	A 2	B 2		
<i>Propionibacterium</i> spp.			B 1	A 2	B 2	B 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B 2		B 2	B 2	B 2	B 2
<i>Pseudomonas</i> spp.		B 2	B 3	B 2	B 2	
<i>Rhodococcus</i> spp.	C 2			C 2		
<i>Rickettsia</i> spp.	C 3			B 3		
<i>Rothia dentocariosa</i>	B 1					
<i>Ruminococcus bromii</i>		C 1				
<i>Seimonas</i> spp.	C 1	B 1				
<i>Spirillum minus</i>				C 3		
<i>Staphylococcus</i> spp.	A 2	B 2	A 2	A 2	A 2	B 2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	B 2		C 2	B 2		
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	B 1					
<i>Streptobacillus moniliformis</i>				C 2		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	B 2				C 3	B 3
<i>Streptococcus pyogenes</i>	B 2			B 3		
<i>Streptococcus</i> spp.	A 2	B 2	B 2	B 2	B 2	B 2
<i>Streptomyces somaliensis</i>				C 2		
<i>Succinimonas</i> spp.		B 1				
<i>Succinivibrio</i> spp.		B 1				
<i>Treponema pallidum</i>			B 3		B 3	
<i>Treponema</i> spp.	B 2			B 3		
<i>Ureaplasma urealyticum</i>			B 1			
<i>Veillonella</i> spp.	A 1	B 2		B 2	C 2	C 2
<i>Vibrio</i> spp.	B 1	B 2		C 2		C 2
<i>Wolinella recta</i>	B 1					

Примечание. РТ – респираторный тракт, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МПТ – мочеполовой тракт, КР – кожа и раневое отделяемое, Г – глаза, У – уши; А – часто присутствуют в клиническом материале, В – изредка присутствуют в клиническом материале, С – редко присутствуют в клиническом материале; 1 – редко (если когда-либо) имеют этиологическое значение, 2 – иногда бывают причиной заболевания, 3 – обычно бывают причиной заболевания.

ДИСБАКТЕРИОЗ У ДЕТЕЙ

Известно, что в человеческом организме содержится от 2,5 до 3,5 кг различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших, грибов и др.). Поэтому судить об изменении микрофлоры по лабораторному анализу можно лишь очень относительно.

Качественно и количественно измененная кишечная микрофлора становится источником интоксикации и сенсibilизации, отягощает патологические процессы в кишечнике, препятствует регенеративным процессам, представляет собой важное звено в сложной цепи хронизации заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Дисбактериоз кишечника может способствовать затяжному течению многих инфекций, стать причиной гнойно-септических заболеваний, вызвать снижение колонизационной резистентности пациента. По мнению Б.А. Шендерова, если начинать с коррекции дисбактериоза у матери, вынашивающей ребенка, а в дальнейшем у ребенка поддерживать нормальную микрофлору с помощью тех или иных пробиотических веществ, то вполне можно уменьшить количество хронических заболеваний и замедлить процессы старения. Следует признать дискутабельным такое явление, как *дисбактериоз*, лечение которого сложно оценить, поскольку состав микрофлоры весьма индивидуален, генетически обусловлен и может изменяться не только под влиянием лечения, но и питания.

Состав и функции микрофлоры кишечника

Микрофлора кишечника подразделяется на главную, сопутствующую и остаточную. Главная (резидентная, облигатная) микрофлора составляет около 90% всей флоры ЖКТ и локализуется в основном в тонком кишечнике; ее представляют анаэробные микроорганизмы (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды и др.). Сопутствующая (факультативная) микрофлора составляет 8-10%, она представлена в основном семействами энтеробактерий (эшерихии, энтерококки и др.). Остаточная (транзиторная) микрофлора – это главным образом условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), среди которых клебсиеллы, протеи, цитробактеры и др. Она локализуется преимущественно в толстом кишечнике и составляет у здоровых детей менее 0,6% (выделяется у 1/4 обследованных детей). Сопутствующую и остаточную флору часто называют аллохтонной.

Количественный состав микробиоценоза кишечника у детей (КОЕ/г фекалий)

Микроорганизмы	Дети в возрасте до 1 года	Дети старше 1 года
Бифидобактерии	10^{10} - 10^{11}	10^9 - 10^{10}
Лактобактерии	10^6 - 10^7	10^6 - 10^7
Бактероиды	10^7 - 10^8	10^9 - 10^{10}
Молочнокислый стрептококк	10^7 - 10^8	10^6 - 10^7
Энтерококки	10^5 - 10^7	10^6 - 10^7
Клостридии	$< 10^5$	$< 10^5$
<i>E. coli</i> типичные	10^7 - 10^8	10^7 - 10^8
<i>E. coli</i> лактозонегативные	$< 10^5$	$< 10^5$
<i>E. coli</i> гемолитические	$< 10^4$	$< 10^4$
Другие условно-патогенные энтеробактерии	$< 10^4$	$< 10^4$
Стафилококки сапрофитные, эпидермальные	$< 10^5$	10^4 - 10^5
Стафилококки гемолитические	$< 10^4$	$< 10^4$
Дрожжеподобные грибы <i>Candida</i>	$< 10^3$	$< 10^4$

Классификация и проявления дисбактериоза

В Отраслевом стандарте (2003 г.) предложено для оценки степени дисбактериоза использовать классификацию И.Н. Блохиной и В.Г. Дорофейчука:

1 степень – снижение количества бифидобактерий и/или лактобактерий на 1-2 порядка, иногда повышение содержания эшерихий;

2 степень – повышение уровня гемолитических эшерихий или других УПМ до 10^5 - 10^7 КОЕ/г или появление их ассоциаций в количестве 10^4 - 10^5 КОЕ/г при дальнейшем снижении содержания бифидо- и лактобактерий;

3 степень – выраженный дефицит лакто- и бифидофлоры, обильный рост УПМ (10^6 - 10^7 КОЕ/г и выше);

4 степень – бактериемия, сепсис.

Целесообразно обратить внимание на то, что отдельные отклонения в составе кишечной микрофлоры не являются нарушениями микробиоценоза кишечника. Обычно они бывают транзиторными и не требуют коррекции. Нарушение микробиоценоза кишечника констатируется только в тех случаях, когда имеет место сочетанное количественное и качественное изменение состава бактерий в двух или трех группах: основной, сопутствующей или остаточной микрофлоре. Качественно и количественно не-

измененная облигатная микрофлора препятствует транслокации УПМ в другие локусы человеческого организма. После первого года жизни избыток УПМ имеет тенденцию к снижению. Именно благодаря высокому уровню бифидо- и лактофлоры происходит сдерживание роста УПМ.

Необходимо выделять клинические и лабораторные показатели дисбактериоза, а остальное причислять к заболеваниям, вызванным УПМ, которые протекают как кишечные инфекции, пищевые токсикоинфекции и даже как сепсис. Эта граница необходима для дифференцированного лечения дисбактериоза и других болезней, вызванных УПМ.

КОПРОГРАММА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

№	Копрологический синдром		Количество	Консистенция, форма	Цвет	Запах	Реакция	Стеркобилин	Билирубин	Мышечные волокна	Соединит. ткань	Нейтральный жир	Жирные к-ты	Мыло	Крахмал	Клетчатка	Йодофильная флора	Слизь	Примечание
1	Нормальный кал		100-200	Плотный, оформленный	Коричневый	Каловый, нерезкий	Слабощелочная, нейтральная	+	-	+	Нет	Нет	Нет	+	-	-	-	-	Нет
2	Недостаточность желудочного пищеварения		100-200	Плотный, оформленный	Темно-коричневый	Гнилостный	Щелочная	+	-	+ не изменены	+++	Нет	Нет	+	В клетках	++	-	-	Кристаллы оксолатов X
3	Недостаточность поджелудочной железы		До 1 кг	Мазовидный или жидкий	Серовато-желтый	Масляной кислоты	Щелочная или кислая	+	-	++	+-	+++	+-	+-	В клетках и вне	+	++	-	Большой V кала, стеркоилибина
4	Ахолия			Жидкий	Сероватый	Прогоркло-го масла	Кислая	-	-	++	-	+	+++	+-	+	+	+	+	
5	Недостаточность переваривания в тонкой кишке			Кашицеобразный, пенистый	Желтый	Слабый	Слабощелочная	-	+	++	-	+	++	++	+++	+++	+-	Нет	
6	Недостаточность переваривания в тонкой кишке	Бродильная диспепсия	< N	Жидкий	Желтый	Кислый	Резко-кислая	+	-	+-	-	-	+	+-	+-	+	++	+	Много газов, кал пенистый
		Гнилостная диспепсия	< N	Жидкий	Темно-коричневый	Гнилостный	Щелочная	+	-	+-	-	+-	-	++	+-	+	-	+	Трип.-фосфаты

№	Копрологический синдром		Количество	Консистенция, форма	Цвет	Запах	Реакция	Стеркобилин	Билирубин	Мышечные волокна	Соединит. ткань	Нейтральный жир	Жирные к-ты	Мыло	Крахмал	Клетчатка	Йодофильная флора	Слизь	Примечание	
7	Воспалительный процесс в толстой кишке	Колит с поносом	см. графу 6																	
		Колит с запором	> N	«Овечий» кал	Темно-коричневый	Гнилостный	Щелочная	+	-	+-	-	-	-	+	-	-	-	-	++	
		Колит	< N	Кашицеобразный, жидкий	Темно-коричневый с красным оттенком	Нерезкий	Щелочная	+	-	+-	-	-	-	+	-	-	-	-	++-	Эритроц., лейкоц., белок, экссуд. ткань
		Повышенная секреция		Жидкий	Темно-коричневый		Щелочная	+	-	+-	-	-	-	+	-	-	-	-		Реакция на белок «-»
8	Двигательные расстройства кишечника	Запор	< N	Твердый	Темно-коричневый	Слабый	Щелочная	+	-	+-	-	-	-	+	-	-	-	-	+-	
		Ускоренная эвакуация	< N	Кашицеобразный	Светло-коричневый	Масляной кислоты	Слабокислая	+	-	+-	-	-	+-	+	++-	+	++			
		Ускоренная эвакуация из тонкого кишечника	> N	Жидкий	Желтый	Слабый	Слабощелочная	-	+	++	-	-	++	++	+++	+++	+++	+-	Нет	

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова, И. А. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза : учеб. пособие / И. А. Волкова. – М., 2010. – 62 с.
2. Вялов, С. С. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований : учеб. пособие / С. С. Вялов, М. М. Васина. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 160 с.
3. Геппе, Н. А. Пропедевтика детских болезней / Н. А. Геппе, И. С. Подчерняева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 464 с.
4. Камышников, В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили : справ. пособие / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 320 с.
5. Кильдиярова, Р. Р. Справочник по лабораторным и функциональным исследованиям в педиатрии / Р. Р. Кильдиярова, П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 128 с.
6. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 771 с.
7. Клиническая оценка уровней лейкоцитоза, С-реактивного белка и прокальцитонина как маркеров бактериального воспаления при лихорадочных заболеваниях у детей / М. Л. Бакрадзе [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 79-83.
8. Кровь и инфекция / Г. И. Козинец [и др.]. – М. : Триада-фарм, 2001. – 456 с.
9. Лифшиц, В. М. Биохимические анализы в клинике : справ. / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – М. : МИА, 1998. – 303 с.
10. Луговская, С. А. Гематологический атлас / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – М. – Тверь : ООО «Издательство Триада», 2004. – 227 с. : 523 ил.
11. Макаров, В. А. Гемостаз и реология крови (интерпретация основных параметров) / В. А. Макаров, Н. А. Горбунова. – М. : Триада-фарм, 2003. – 104 с.
12. Методические рекомендации по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции. Основные положения (утв. заместителем председателя Госкомсанэпиднадзора Г. Г. Онищенко 22 июня 1995 г. № 06-19/52-17).

13. Национальная программа. Недостаточность витамина Д у детей и подростков РФ. Современные подходы к коррекции.
14. Ослопов, В. Н. Клиническая лабораторная диагностика / В. Н. Ослопов, А. Р. Садыкова, Р. А. Абдулхаков. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 64 с.
15. Тарасенко, И. М. Правила организации работы КДЛ с патогенными биологическими агентами / И. М. Тарасенко // Справочник заведующего КДЛ. – 2007. – № 6. – С. 37-40.
16. Хейль, В. Референсные пределы у взрослых и детей / В. Хейль, Р. Коберштейн, Б. Цавта. – М. : Лабпресс, 2001. – 176 с.
17. Херсонская, А. М. Современные методы клинической диагностики: ПЦР в режиме реального времени / А. М. Херсонская // Справочник заведующего КДЛ. – 2007. – № 11. – С. 31-36.
18. Хиггинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов : пер. с англ. / К. Хиггинс ; под ред. проф. В. Л. Эммануэля. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 456 с.
19. Чухловин, А. Б. Метод ПЦР в клинической лабораторной диагностике / А. Б. Чухловин // Справочник заведующего КДЛ. – 2008. – № 4. – С. 46-50.
20. Щербак, С. Г. Клиническая интерпретация лабораторных исследований для практикующего врача / С. Г. Щербак. – СПб., 2015. – 464 с.
21. Щербо, С. Н. ПЦР в клинической лабораторной диагностике: реальности и перспективы / С. Н. Щербо // Справочник заведующего КДЛ. – 2006. – № 10. – С. 45-49.
22. Boos C. Ximelagatran: a clinical perspective / C. Boos, A. Hinton, G. Lip // Eur. J. Intern. Med. – 2005. – Vol. 16. – P. 267-278.
23. SelfMonitoring of oral anticoagulation: asystematic rewiew and metaanalysis / C. Heneghan et al. // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 404-411.
24. Is the international normalised ratio (INR) reliable? A trial of comparative measurement in hospital laboratory and primary care settings / F.D. Hobbs, D. Fitzmaurice, E. Murray et al. // J. Clin. Pathol. – 1999. – Vol. 52. – P. 494-497.
25. The safety and effectiveness of a nurse-led anticoagulant service / C. Connor, C. Wright, C. Fegan // J. Adv. Nurs. – 2002. – Vol. 38. – P. 407-415.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АНАЛИЗА КРОВИ

Больная С., 10 лет

Стационар № карты

Дата анализа: 27 января 2014 г.

Общий анализ крови

Плановая (гематологический анализатор)

WBC	30,9
RBS	3,34
HGB	103 г/дл
HCT	0,308%
MCV	92
MCH	30,7
MCHC	333 г/дл
PDW	10,8
PLT	352
MPV	7,0
PCT	0,248
PDW	11,0
Палочки	5
Сегментоядерные	76
Базофилы	1
Лимфоциты	14
Моноциты	2
Скорость оседания эритроцитов	50
Токсогенная зернистость	2
Миелоциты	2

Судя по наличию лейкоцитоза, анемии 1 степени, сдвига формулы влево (нейтрофилы до 76%), лимфопении, резко ускоренного СОЭ, можно думать об остром бактериальном процессе (SIRS-синдроме, сепсисе). Необходимо в динамике дифференцировать с системными заболеваниями соединительной ткани.

УЛЬЯНОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ОБЛ. БОЛЬНИЦА

Имя: **М.М.М.М.М.М.М.**

Пациент ID: ПРО

Комментарии:

Проба ID: 00035

Пол: М

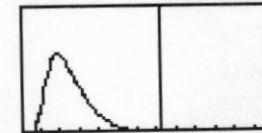
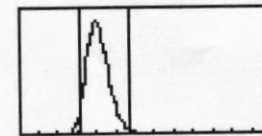
Тип: 6.8 ЛЕТ

Оператор ID: 123

Дата: 08/01/2014 01:49:43

Seq# : 00001

	Результ.	флаги	Един.	Границы нормы
WBC	4.7	л	$10^3/\mu l$	5.0 / 10.0
LYM%	48.1		%	30.0 / 50.0
MON%	14.8	ч	%	3.0 / 9.0
NEU%	34.0	л	%	35.0 / 55.0
EOS%	2.8		%	1.0 / 5.0
BAS%	0.3		%	0.0 / 2.0
RBC	4.91		$10^6/\mu l$	3.50 / 5.10
HGB	13.6		g/dl	10.2 / 14.6
HCT	39.1		%	32.0 / 50.0
MCV	79.6		μm^3	76.0 / 91.0
MCH	27.7		pg	25.0 / 31.0
MCHC	34.8		g/dl	32.2 / 36.8
RDW	13.1		%	10.0 / 16.0
PLT	228		$10^3/\mu l$	150 / 500
MPV	7.2		μm^3	7.0 / 11.0
PCT	0.163		%	0.100 / 0.500
PDW	11.5		%	10.0 / 18.0



ФЛАГИ:

ЛЕЙКОПЕНИЯ МОНОЦИТОЗ ГРАНУЛОПЕНИЯ

13.01

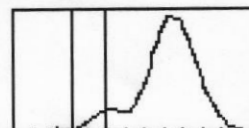
Судя по данному анализу, речь может идти о вирусной инфекции (ВЭБ, ЦМВ). Дополнительно необходимо исследование на антигены (ПЦР).

УЛЬЯНОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ОБЛ. БОЛЬНИЦА

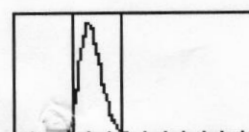
Имя: Ч [REDACTED]	Пациент ID: ПРО
Комментарии:	Проба ID: 00017
Пол: М	Тип: 9.11 ЛЕТ

Оператор ID: 123 Дата: 12/01/2014 13:45:41 Seq# : 00023

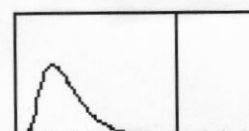
Результ.	флаги	Един.	Границы нормы
WBC	10.3	ч	$10^3/\mu l$ 5.0 / 8.2



RBC	5.38	ч	$10^6/\mu l$ 3.50 / 5.00
HGB	15.1	ч	g/dl 11.0 / 14.6
HCT	43.2		% 32.0 / 50.0
MCV	80.3		μm^3 76.0 / 91.0
MCH	28.1		pg 25.5 / 31.0
MCHC	35.0		g/dl 32.0 / 37.0
RDW	13.4		% 10.0 / 16.0



PLT	267		$10^3/\mu l$ 150 / 500
MPV	8.1		μm^3 7.0 / 11.0
PCT	0.217		% 0.108 / 0.500
PDW	11.2		% 10.0 / 18.0



ФЛАГИ:
ЛЕЙКОЦИТОЗ

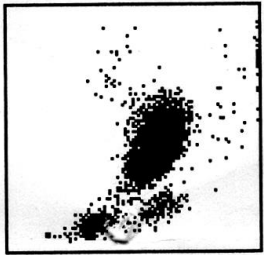
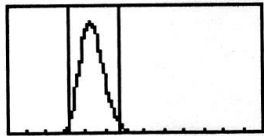
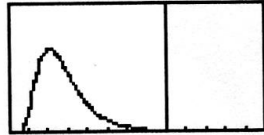
ЭРИТРОЦИТОЗ

Данные изменения могут свидетельствовать об остром воспалительном процессе, сгущении крови, возможно, эксикозе.

УЛЬЯНОВСКАЯ ДЕТСКАЯ ОБЛ. БОЛЬНИЦА

Имя:	БЕЛОРУКОВИЧ			Пациент ID:	ПРО
Комментарии:				Проба ID:	00056
Пол: Ж				Тип:	6.8 ЛЕТ
Оператор ID: 123		Дата: 08/01/2014 16:18:56		Seq# : 00024	

Результ.	флаги	Един.	Границы нормы	
WBC	13.7	Ч	$10^3/\mu l$	5.0 / 10.0
LYM%	9.2	Л	%	30.0 / 50.0
MON%	3.1	%	%	3.0 / 9.0
NEU%	86.4	Ч	%	35.0 / 55.0
EOS%	1.2	%	%	1.0 / 5.0
BAS%	0.1	%	%	0.0 / 2.0
RBC	4.41	$10^6/\mu l$		3.50 / 5.10
HGB	12.9	g/dl		10.2 / 14.6
HCT	37.5	%		32.0 / 50.0
MCV	85.0	μm^3		76.0 / 91.0
MCH	29.3	pg		25.0 / 31.0
MCHC	34.4	g/dl		32.2 / 36.8
RDW	12.9	%		10.0 / 16.0
PLT	197	$10^3/\mu l$		150 / 500
MPV	8.1	μm^3		7.0 / 11.0
PCT	0.160	%		0.108 / 0.500
PDW	12.3	%		10.0 / 18.0

ФЛАГИ:
ЛЕЙКОЦИТОЗ ЛИМФОПЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТОЗ

Судя по данному исследованию, речь идет о бактериальной (стрепто-, стафилококковой) инфекции. Необходима достаточно активная антибактериальная терапия. Помимо этого, у ребенка имеет место тенденция к тромбоцитопении и уменьшение площади тромбоцитов, что может быть связано с инфекционным процессом и потребует введения препаратов, улучшающих функцию данных клеток.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ АНАЛИЗА МОЧИ

АНАЛИЗ МОЧИ № 6 Дата _____
 Г-н Горин, 40 лет
 Отделение № _____ амбулатория _____

Общие свойства	Кол-во <u>11,0</u>	Цвет	
	Запах	Уд. вес <u>1,011</u>	
	Прозрачность <u>мутн</u>	Реакция	
	Осадок		
Микроскопическое исследование	Белок <u>0,056%</u>	Индикан	
	Альбумоза	Желч. пигменты	
	Сахар	Уробилин	
	Ацетон	Дизореакции	
	Ацето-укс. кисл.	Реакция на кровь	
Химическое исследование		В п - зрения	В препарате
	Лейкоциты	<u>1-3</u>	
	Эритроциты	<u>3-6</u>	
	Цилиндры гиалиновые		
	Цилиндры и зернистые		
	Цилиндры восковидные		
	Цилинройды		
	Эпителий перех.		
	Эпителий точечный		
	Эпителий плоский		
	Слизь	<u>+</u>	
	Соли	<u>ураты ++</u>	
	Бактерии		

У ребенка имеется микропротеинурия, микрогематурия, соли ураты, что может свидетельствовать о мочекишечной диатезе. Необходимо в динамике дифференцировать с интерстициальным нефритом.

АНАЛИЗ МОЧИ № 2 Дата _____

Г-н Самиева Лео Эмиль

Отделение № _____ амбулатория _____

Общие свойства	Кол-во <u>100</u>	Цвет <u>желтый</u>	
	Запах	Уд. вес	
	Прозрачность <u>мутн</u>	Реакция <u>кислот</u>	
	Осадок		
Микроскопическое исследование	Белок <u>сильно</u>	Индикан	
	Альбумоза	Желч. пигменты	
	Сахар <u>0</u>	Уробилин	
	Ацетон	Дизореакции	
	Ацето-укс. кисл.	Реакция на кровь	
Химическое исследование		В п - зрения	В препарате
	Лейкоциты	<u>12-15</u>	
	Эритроциты	<u>5-7</u>	
	Цилиндры гиалиновые		
	Цилиндры и зернистые		
	Цилиндры восковидные		
	Цилинроиды		
	Эпителий перех.		
	Эпителий точечный		
	Эпителий плоский	<u>4-5</u>	
	Слизь	<u>+</u>	
	Соли		
	Бактерии	<u>+++</u>	

У ребенка имеет место микропротеинурия, легкой степени лейкоци-
турия, микрогематурия, выраженная бактериурия. Это может быть при
вульвовагините, остром цистите, пиелонефрите. Повторить исследование
после гигиенических мероприятий.

АНАЛИЗ МОЧИ № 3 Дата _____
 Г-н Иванова, 5 лет
 Отделение № _____ амбулатория _____

Общие свойства	Кол-во <u>150,0</u>	Цвет <u>с-желт.</u>	
	Запах	Уд. вес <u>1012</u>	
	Прозрачность <u>мутн.</u>	Реакция <u>кислая</u>	
	Осадок		
Микроскопическое исследование	Белок <u>0</u>	Индикан	
	Альбумоза	Желч. пигменты <u>0</u>	
	Сахар <u>0</u>	Уробилин <u>0</u>	
	Ацетон <u>0</u>	Дизореакции	
	Ацето-укс. кисл.	Реакция на кровь	
Химическое исследование		В п - зрения	В препарате
	Лейкоциты	<u>20-30</u>	
	Эритроциты	<u>40-60</u>	
	Цилиндры гиалиновые		
	Цилиндры и зернистые		
	Цилиндры восковидные		
	Цилинройды		
	Эпителий перех.		
	Эпителий точечный		
	Эпителий плоский	<u>столбч</u>	
	Слизь	<u>3-4</u>	
	Соли	<u>оксалаты</u>	
	Бактерии	<u>++++</u>	

У ребенка выраженная лейкоцитурия, гематурия, бактериурия, множество эпителиальных клеток, что может быть при остром цистите, пиелонефрите. Необходимо исключить вульвовагинит. В плане обследования предусмотреть бакпосев мочи с предварительной гигиенической обработкой ребенка.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПУНКТАТА КОСТНОГО МОЗГА

Больной К., 10 лет

Стационар № карты

Дата анализа: 17 января 2014 г.

Пунктат костного мозга

Область	Левая подвздошная область
Недифференцированные бласты	90
Метамиелоциты	0,2
Сегментоядерные	6,0
Все клетки гранулоцитарного ряда	6,2
Моноциты	2,0
Фигуры деления клеток миелоцитов	Есть
Лимфоциты	1,8
Эритробласты	0
Все клетки эритроидного ростка	0
Мегакарициты	0
Миелопероксидаза лейкоцитов	34%
Реакция на гликоген (PAS-реакция)	32%
Заключение	Костный мозг клеточный, мономорфный по составу. Тотально замещен бластными клетками. Аплазия всех ростков. Гранулоцитарный росток – 3,6%. Морфология бластов. Бласты клетки среднего или крупные. Ядра округлой, овальной, нередко уродливой формы. В них по несколько ядрышек. Размеры цитоплазмы и интенсивность окраски сильно варьируют. Наличие азурофильной зернистости и палочек Ауэра менее 10%. Встречаются и моноцитоподобные клетки. На основании морфологического и цитохимического исследования можно предположить М-1 или М-4

Судя по данным миелограммы, можно думать о миелобластном лейкозе.

Больная Т., 5 лет

Стационар

№ карты Дата анализа: 20 января 2014 г.

Пунктат костного мозга

Область	Правая подвздошная область
Недифференцированные бласты	96,6
Миелоциты I	0,2
Метамиелоциты	0,6
Палочкоядерные	0,2
Сегментоядерные	0,6
Все клетки гранулоцитарного ряда	1,6
Моноциты	0
Лимфоциты	0,6
Эритробласты	0
Пронормоциты	0
Нормоциты базофильные	0,2
Нормоциты полихроматофильные	0,6
Нормоциты оксифильные	0,4
Фигуры деления клеток эритроидного ростка	Нет
Все клетки эритроидного ростка	1,2
Индекс созревания эритробластов	-
Индекс созревания нейтрофилов	-
Лейкоэритроцитарный индекс	-
Мегакариоциты	0
Заключение	Костный мозг клеточный, мономорфный по составу, тотально замещен бластными клетками, аплазия всех ростков, гранулоцитарный росток 2,4, морфология бластов: бластные клетки средние или крупные, разнообразные по форме ядер (округлые, овальные, складчатые), хроматин нежно-сетчатый, содержащий 1 и более нуклеолы, часто крупные, ядерно-цитоплазматическое соотношение переменное, цитоплазма умеренная, базофилия различной степени выраженности, морфологически Л2-реакция на миелопероксидазу отрицательная, реакция на гликогенгранулярный у 25% клеток

Таким образом, речь идет о лимфобластном лейкозе.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

Detskaya oblastskaya bolnica					
ID		DATE	04/03/96 14:02		
S.NO.	N001 0-01	COMMENT			
CLASS	SERUM	NAME	XXXXXXXXXX		
AGE	10 M	Physician			
SEX	M	Patient ID			
DRAW DATE	04/03/96	Location	AD.O.		
DRAW TIME	11:42				
TEST	RESULT	UNITS	EXPECTED VALUE		REMARKS
Albumin	34.8 L	g/l	(35-	50)	
Calcium	1.91 L	mmol/l	(2.25-	2.45)	
Creatinine	20.24 L	mkm/l	(53-	97)	
AST	35.0	u/l	(0-	37)	
ALT	37.4	u/l	(0-	40)	
Ferrum	2.9 L	mkm/l	(10.6-	28.3)	
Phosphor	1.34	mmol/l	(0.87-	1.45)	
Total Protein	56.0 L	g/l	(57-	73)	
Triglycerides	1.06 L	mmol/l	(1.3-	1.8)	
Cholesterol	3.10	mmol/l	(1.82-	4.94)	
Bilirubin	1	mkm/l	(0-	17)	
Urea	2.8 L	mmol/l	(3.3-	5.6)	
Glukose GOD PAP	2.45 L	mmol/l	(4.22-	6.11)	
GGT	13	U/L	(11-	49)	

У ребенка имеет место снижение кальция при нормальном фосфоре, снижение общих триглицеридов и сахара крови. Это может говорить об обменных нарушениях – нарушении метаболизма витамина Д, функции паращитовидных желез. Необходимо сочетать с данными клиники. Кроме того, у ребенка отмечается выраженное снижение железа, что может быть обусловлено, судя по возрасту (10 мес.), железодефицитной анемией в этом возрастном периоде, связанной с инфекционным процессом либо с недостаточным поступлением Fe с пищей. Целесообразно провести исследование на гемоанализаторе для уточнения содержания и концентрации Hb в эритроцитах и распределения эритроцитов по объему.

Detskaya oblastskaya bolnica					
ID		DATE	04/03/96 14:16		
S.NO.	E051 0-53	COMMENT			
CLASS	SERUM	NAME	POKHODNAYA		
AGE	6 Y	Physician			
SEX	M	Patient ID			
DRAW DATE	04/03/96	Location	APO.		
DRAW TIME	08:47				
TEST	RESULT	UNITS	EXPECTED VALUE		REMARKS
Albumin	33.9 L	g/l	(35-	50)	
Calcium	1.64 L	mmol/l	(2.5-	2.87)	
Creatinine	30.32 L	mkcm/l	(53-	97)	
AST	53.1 H	u/l	(0-	37)	LIN.8
ALT	21.4	u/l	(0-	40)	
Ferrum	6.2 L	mkcm/l	(10.6-	28.3)	
LDH	521 H	U/L	(240-	480)	
Magnesium	0.50 L	mmol/l	(0.78-	0.99)	
Phosphor	1.30	mmol/l	(0.87-	1.45)	
Total Protein	61.5 L	g/l	(62-	82)	
Triglycerides	0.37 L	mmol/l	(0.8-	1.7)	
Cholesterol	2.46 L	mmol/l	(3.74-	6.5)	
Alcaline phosphatase	192	u/l	(98-	279)	
Bilirubin	2	mkcm/l	(0-	17)	
Urea	2.7 L	mmol/l	(4.3-	7.3)	
Glukose GOD PAP	6.76 H	mmol/l	(4.22-	6.11)	
AMYLASE	58	u/l	(0-	220)	
LIPASE	225	U/L	(20-	160)	LIMTL
LDH-1	225 H	U/L	(72-	182)	
GGT	25	U/L	(11-	49)	

У ребенка отмечается снижение кальция, легкое повышение АСТ, снижение общего холестерина, умеренное повышение сахара крови, снижение железа почти на 40% от нормы. Эти изменения могут быть свойственны обменным нарушениям и воспалительному процессу. Необходимо в динамике повторить исследование. Понижение уровня железа может быть связано с коллагенозами, ревматическим процессом, опухолевым процессом и др. Снижение кальция, магния может быть обусловлено недостаточностью витамина Д, гипопаратиреозом.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КОАГУЛОГРАММЫ

Областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф.Горьчева

г. Ульяновск, 432000, Радищева, 42

Исследование системы гемостаза

Фамилия, Имя пациента _____ Больная К. _____

Отделение _____

№ истории _____

№	Тест	Ед. измерения	Результат	Норма
1	Протромбиновое время (PT)	%	98	70-110
2	МНО	Ед.		
3	АЧТВ	Сек.	35,1	25-40
4	Фибриноген	г/л	2,31	2-4
5	Тромбиновое время	Сек.	12,4	10-13
6	РФМК	Мг %	4,0	804,0
7	В-фибриноген	Отр.	отр.	отр.
8	Этаноловый тест	Отр.	отр.	отр.

Дата 28.01.14

Подпись *Р.В.*

В данной коагулограмме изменений нет.

Областная детская клиническая больница

Tel : Fax :

0

Patient Report

Sample ID	2	Patient Name	Больная С.			
АЧТВ Кормэй	32.8	s		Normal Range	25	4
ПТВ чувств Кормэй	17.1	s		Normal Range	11	1
	1.12	INR (МНО)				
ТВ Кормэй	17.2	s		Normal Range	10	1
Фибриноген Кормэй	3.01	g / L		Normal Range	1.5	3
	13.6	s				
ПТИ Кормэй	89	%		Normal Range	85	1

Нормальные показатели коагулограммы.

Фамилия, Имя пациента _____ Больной ч. _____ 35
Отделение *Uell* № истории *1186*

Дата 28.01.14 Подпись ЛВ

Областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф.Горькова
г. Ульяновск, 432000, Радищева, 42
Исследование системы гемостаза

Фамилия, Имя пациента Большой К. 10 лет
Отделение АРО-I № истории 1099

Дата 24.01.14 Подпись А.И.

325

ПРОГРАММЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Комплекс исследований для формления в школу:

- клинический анализ крови, СОЭ;
- анализ крови на сахар;
- общий анализ мочи;
- исследование на энтеробиоз и яйца гельминтов.

Комплекс исследований, для испытывающих напряжение, стресс в семье, на работе:

- кортизол;
- сахар крови;
- гликированный гемоглобин;
- Т4 свободный, ТТГ;
- липиды;
- Са, магний, фосфор неорганический.

Комплекс исследований «Кардиориск»:

- гомоцистеин;
- индекс атерогенности;
- холестерин ЛПОНП;
- холестерин ЛПНП;
- С-реактивный белок.

Лечащий врач вправе видоизменить комплекс согласно анамнеза.

НЕКОТОРЫЕ ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор реагентов ИХА-FOB (Fetal-occult-blood) фактор предназначен для *in vitro* одноэтапного качественного выявления крови в кале методом иммунохроматографического анализа. Один набор для одного исследования. Определение основано на принципе иммунохроматографического анализа. При наличии в образце кала гемоглобина он вступает в реакцию со специфическими моноклональными мышинными антителами к Hb человека, связанными с частицами розового цвета, образуя комплекс антиген/антитело. На специальный планшет наносится образец кала в растворе (в наборе есть планшет, раствор, палочка для забора кала) и через 2-3 минуты по полоскам – яркокрасная и желтая (контроль) – считывается результат. Исследование может проводиться как в лаборатории, так и в домашних условиях. Специальной диеты, подготовки не требуется. В период менструации, при кроточащем геморрое проводить исследование бессмысленно.

Безопасная диагностика туберкулеза

Современное исследование T-SPOT.TB позволяет получить максимально точный результат в короткий срок на туберкулез. Данное исследование успешно применяется в европейских странах и одобрено многими контролирующими организациями (FDA).

Исследование позволяет диагностировать туберкулез с вероятностью 99,9%, особенно внелегочные формы туберкулеза (мочеполовых путей, глаз, мозговых оболочек, костей, кожи и др.).

Преимущества метода:

- не требует введения туберкулина;
- не противопоказан больным с аллергией
- разрешен детям и беременным
- не имеет противопоказаний, кроме острого периода ОРЗ, проведенного накануне Диаскин-теста.

Результаты:

- «положительный» – обнаружено 8 и более активированных Т-лимфоцитов;
- «отрицательный» – не более 4 активированных Т-лимфоцитов;

«сомнительный» – образец крови содержит Т-клетки, специфически чувствительные к возбудителю туберкулеза в количестве от 5 до 7; «неопределенный» – недостоверен в связи с недостаточной функциональной активностью Т-лимфоцитов.

Для выявления заболевания на ранних стадиях рекомендуется проводить исследование один раз в 6 месяцев.

Учебное издание

*А. И. Кусельман, И. Л. Соловьева, А. П. Черданцев, З. А. Лютая,
Р. Ш. Азизова, Е. В. Дерябина, Ю. Н. Дементьева, Е. В. Пруцкова,
В. Н. Тимофеева, Ю. Н. Супоня, С. В. Усанова, И. Ю. Матвеева,
Л. Ю. Адайкина, М. А. Стенюшкина, Ю. А. Кадырова, А. И. Меньшикова*

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Руководство для студентов, ординаторов,
врачей-лаборантов, практикующих врачей

Под редакцией профессора А. И. Кусельмана

4-е издание, исправленное и дополненное

Директор Издательского центра *Т. В. Максимова*
Подготовка оригинал-макета *Е. Г. Туженковой*
Дизайн обложки *Н. В. Пеньковой*

Издано в авторской редакции

Подписано в печать 30.11.2020.
Формат 60х84/16. Усл. печ. л. 19,1. Тираж 500 экз.
Заказ 100 /

Оригинал-макет подготовлен и тираж отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного университета
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42