Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии

С.В. Лелевич, В.В. Воробьев, Т.Н. Гриневич

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического и медико-психологического факультетов

Гродно
ГрГМУ
2011

УДК
ББК
Л

Рекомендовано Центральным научно-методическим советом УО «ГрГМУ» (протокол № от 01.12.2011).

Автор: доц. каф. клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, канд. мед. наук С.В. Лелевич;
доц. каф. клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, канд., биол. наук В.В. Воробьев;
асс. каф. клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии Т.Н. Гриневич.

Рецензент: зав. кафедрой факультетской терапии, канд. мед. наук В.И. Шишко.

Лелевич, С.В.

Т 11 Клиническая лабораторная диагностика : уч.- метод. пособие для студентов лечебного, педиатрического и медико-психологического факультетов / С.В. Лелевич, В.В. Воробьев, Т.Н. Гриневич – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 166 с.

В пособии изложена информация по основным разделам клинической лабораторной диагностики. Приведены данные о лабораторной оценке состояния белкового, углеводного, водно-электролитного обменов, а также КОС и газового состава крови, функционального состояния почек; обсуждаются вопросы клинической гематологии, лабораторной оценки системы гемостаза, а также ряд общеклинических исследований.

Пособие предназначено для студентов лечебного, педиатрического, а также медико-психологического факультетов.

УДК
ББК

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ..... 7

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ..... 17

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ 22

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА .. 36

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА БЕЛКОВОГО ОБМЕНА 44

ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА 50

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА..... 57

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ ПОЧЕК 65

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ..... 104

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА..... 138

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 147

ЛИТЕРАТУРА..... 165

ВВЕДЕНИЕ

Многообразие нозологических форм, индивидуальность их проявлений у различных пациентов делают процесс диагностики нередко крайне трудным, и средств субъективного характера, зависящих от личных знаний и умений лечащего врача, оказывается недостаточно. Клиническая медицина постоянно ищет новые объективные точки опоры в сфере достижений биологических, физических, химических наук, в возможностях техники и электроники. Как следствие, сфера лабораторной диагностики в современной доказательной медицине неуклонно расширяется.

Основную ответственность за качество диагностики и лечения несет клиницист, но его задача может быть существенно облегчена адекватной помощью лабораторно-диагностической службы.

Лаборатория изучает ряд компонентов проб биоматериалов обследуемых и дает им определенные диагностически значимые характеристики:

1) *качественные* (структурные) – форма и строение клеток, наличие химических соединений определенной структуры (например, варианты гемоглобина, присутствие белка в моче и т.п.);

2) *количественные* – размеры и соотношение структурных компонентов; концентрация химических соединений; число определенных клеточных элементов; соотношения структурно близких элементов (например, коэффициент альбумины/глобулины);

3) *функциональные* – осуществление цикла превращений (например, тест толерантности к глюкозе) и кругооборота веществ в организме, цикла развития и созревания клеток.

Основная функция клинико-диагностической лаборатория заключается в предоставлении врачу-клиницисту достоверной информации о составе проб биологических материалов, полученных у больного, и о степени соответствия показателей этого состава общепринятой «норме».

Возможности лабораторной диагностики включают раннюю (доклиническую) верификацию патологии, подтверждение и

дифференциальную диагностику клинически манифестных нозологических форм, а также оценку эффективности терапии (Рис.1).

Клиническая лабораторная диагностика включает в себя исследование органических и неорганических химических веществ и биохимических процессов в крови и других биожидкостях человека с целью диагностики, мониторинга течения, определения прогноза и скрининга заболеваний.

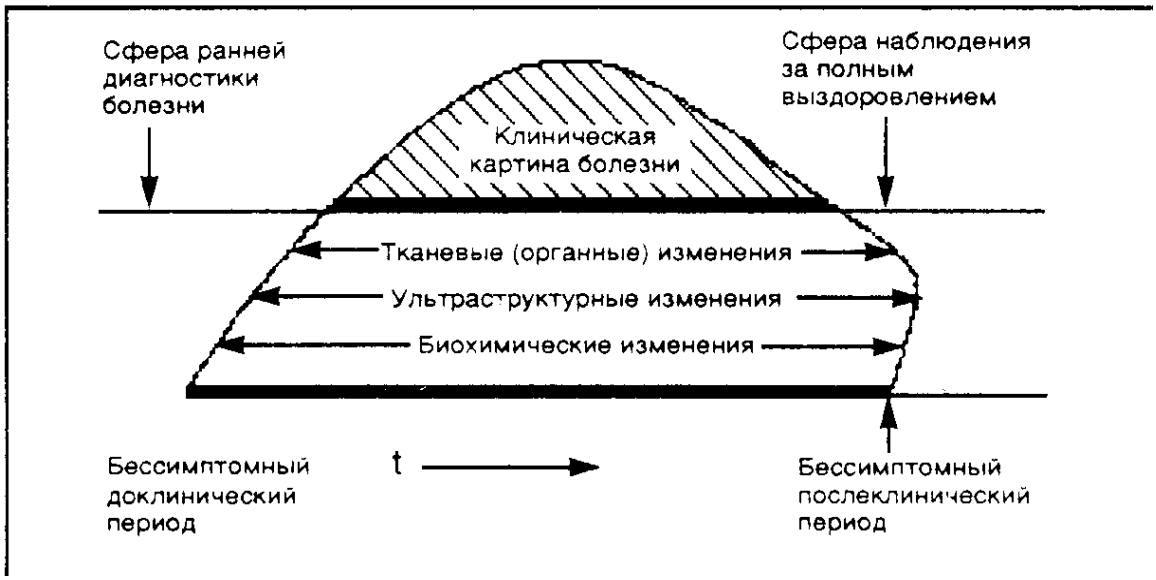


Рис. 1. Диагностические возможности лабораторных методов

Клиническая лабораторная диагностика – клинико-диагностическая дисциплина, которая занимается разработкой и использованием стандартных методов диагностики, контроля над течением заболеваний. Клиническая лабораторная диагностика позволяет существенно облегчить научно-обоснованную постановку диагноза, выбор методов адекватного лечения и предупреждения заболеваний.

Клиническая лабораторная диагностика включает в себя такие разделы, как клиническая биохимия, клиническая лабораторная гематология, иммунология, клиническая серология и микробиология, клиническая токсикология и др. Она располагает большим количеством диагностических тестов, объемом информации и перспективами развития, что позволяет клиницисту разобраться в вопросах патогенеза и этиологии патологического процесса. Информация, полученная при использовании лабораторных методов исследования, позволяет судить о динамике раз-

вития патологического процесса на молекулярном, клеточном и органном уровнях, что необходимо для своевременной диагностики заболевания, а также оценки эффективности проводимой терапии.

Клиническая лабораторная диагностика во многом опирается на теоретическую базу и тесно связана с такими науками, как общая и биоорганическая химия, биологическая химия, гистология, нормальная и патологическая физиология, гистология, патологическая анатомия.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Этапы лабораторного обследования

Лабораторное обследование пациента принято разделять на три этапа: ***преаналитический, аналитический и постаналитический.*** Аналитический этап полностью проходит в лаборатории, два других этапа имеют довольно существенную внелабораторную составляющую (Рис.2).

Рис. 2. Этапы лабораторного исследования

Важно понимать, что, как и в любой сфере человеческой деятельности, ошибки, совершаемые в клинико-диагностических

лабораториях, неизбежны. Задача каждой лаборатории – с помощью системы контроля качества создать надежный набор инструментов, позволяющих выявить ошибки и проводить целенаправленные мероприятия, сводящие их к минимуму.

Под обеспечением качества понимается совокупность планируемых и систематически проводимых мероприятий, необходимых для создания уверенности, что диагностическая информация, содержащаяся в авторизованном отчете, удовлетворяет определенным требованиям качества.

Несомненно, в высоком качестве лабораторного обслуживания заинтересован пациент. В качестве своей продукции заинтересованы и специалисты клинической лабораторной диагностики. Как для представителей любого другого вида деятельности, для них важна ежедневная уверенность в хорошо выполненной работе. Мотивация на качественно сделанную работу – одна из составляющих профессионализма. Следующая группа заинтересованных лиц – врачи-клиницисты, как основные потребители диагностической информации, включая данные лабораторного обследования. Доля лабораторных показателей во всем потоке диагностической информации, используемой клиницистом, достигает 70-80%.

Вопрос стандартизации лабораторных исследований, в целом, и на данном этапе, в частности, стоит достаточно остро. Лабораторное обследование начинается с назначения клиницистом перечня аналитов, измерение которых необходимо для постановки диагноза или слежения за состоянием пациента. Одна из распространенных причин ошибок – неадекватное лабораторное обследование. Заведомо ценный тест не принесет пользы, если результат анализа никак не использовать. Причины неадекватного назначения лабораторных тестов:

– диагностическая ценность теста;
– изменчивость референтных величин;
– использование отрицательных результатов и оценка всей суммы исследований (сопоставление результатов нескольких тестов);
– течение болезни;
– дублирование лабораторных тестов;
– достаточность диагностической информации.

Врач должен понимать, что лабораторные тесты, назначенные для подтверждения или исключения болезни, могут принести больше вреда, чем пользы.

Очевидно, что некоторого готового единого стандарта по проведению преаналитического этапа нет, и, видимо, не будет (широкая специфика лечебно-профилактических учреждений и, соответственно, клинико-диагностических лабораторий, их обслуживающих). Есть различия в организации работы централизованной лаборатории и лаборатории, обслуживающей стационар. В данном случае каждому лечебно-профилактическому учреждению, опираясь на признанные международные и отечественные стандарты и рекомендации, следует разработать и утвердить стандарт проведения данного этапа лабораторного исследования.
Подготовка пациента к лабораторным исследованиям – одна из важнейших составляющих преаналитического этапа. Здесь обязательно должны быть выполнены определенные действия:

- врач-клиницист должен объяснить пациенту необходимость лабораторного исследования;
- медицинская сестра должна информировать пациента о том, как ему нужно подготовиться к исследованию.

Лабораторная часть преаналитического этапа начинается с момента доставки пробы и заявки в лабораторию. Выделяют следующие этапы этой части:

- организация приема проб и заявок (регистрация проб пациента);
- идентификация проб, центрифугирование;
- при необходимости условия и сроки хранения проб до анализа;
- выявление влияний (гемолиз, липемия) и примесей (метаболиты лекарств, загрязнения);
- распределение проб по рабочим местам, выполнение исследования.

В лаборатории рекомендуется организовать место приема биологического материала. При поступлении материала в лабораторию регистратор проверяет соответствие проб направлениям, состояние проб, время взятия и доставки материала. Специалистом клинической лабораторной диагностики должны быть определены и утверждены критерии отказа в приеме материала на ис-

следование (например, расхождение между данными заявки и этикетки на пробирке, невозможность прочесть заявку, материал взят не с тем антикоагулянтом или консервантом, превышение сроков доставки, наличие сгустков в цельной крови с антикоагулянтом и прочее). После центрифугирования наиболее частые критерии отказа – гемолиз, мутность пробы.

Центрифугированию подвергается различный материал, который в дальнейшем предполагается использовать для лабораторных исследований. Оценка времени центрифугирования – это, прежде всего, определение соответствия времени и условий центрифугирования данному виду материала (визуальный контроль центрифугирования).

Основная форма контроля преаналитического этапа – периодические внешние и внутренние проверки. Но данную форму контроля нельзя признать эффективной. Проблема контроля этого этапа лабораторных исследований остается на сегодняшний день одной из серьезнейших проблем современной лабораторной медицины.

В современных клиниках, клинико-диагностических лабораториях около 90-95% образцов крови и других биологических образцов забирается при помощи вакуумных систем. Сравнение расходов на открытое взятие крови (взятие крови шприцем), на вторичные пробирки для анализаторов, шприцы, иглы, моющие и дезинфицирующие средства, электроэнергию, дополнительное оборудование для мойки пробирок, учет боя стекла, приобретение необходимых реагентов (антикоагулянтов: ЭДТА, цитрат, гепарин) и оплата труда персонала, с одной стороны, приобретение современных систем для взятия биологического материала (крови, мочи), с другой стороны, по экономическим затратам соизмеримо. Но фактор значительного снижения риска заражения персонала гепатитом и ВИЧ при использовании систем для забора крови (на протяжении всего времени взятия крови соблюдается стерильность забираемого образца, исключается контакт с кровью больного, гарантируя защиту медперсонала и пациента, безопасную транспортировку биоматериала) в сравнении с процедурой открытого взятия крови (взятия крови шприцем) нельзя оставить без внимания.

Без внедрения вакуумных или иных систем для взятия крови и образцов биологических жидкостей в широкую практику нельзя ожидать улучшения преаналитического этапа, а главное, обеспечения качества лабораторного исследований в целом.

Биологический материал, используемый в лабораторных исследованиях

Наиболее распространенным материалом для клинико-лабораторных исследований являются кровь, моча и некоторые другие биологические жидкости. Кровь рекомендуется брать утром (между 8 и 10 часами), до физической нагрузки и проведения диагностических процедур. За сутки до взятия крови прием пищи может быть обычным (следует исключить употребление алкоголя). Практически здоровым лицам и амбулаторным больным накануне утра (после 2 ч ночи) запрещается курение, прием пищи и жидкости (разрешается выпить стакан воды между 22 и 5 часами). Если для выполнения подавляющего большинства тестов взятие крови производят после 8-12 ч голодания, то для определения триацилглицеринов требуется выдержать 10-12 - часовой интервал после приема пищи. Непосредственно перед взятием крови пациенту необходимо предоставить отдых в положении сидя в течение 10-30 минут (в процессе взятия крови рука пациента располагается под углом 45 градусов). У больных, которым предписан строгий постельный режим, взятие крови осуществляют между 7 и 9 часами; при этом рука пациента, лежащего в постели, должна находиться в горизонтальном положении. Следует иметь в виду, что при пребывании человека в течение нескольких часов в горизонтальном положении объем плазмы в русле крови оказывается на 10-15% больше, чем у пациента, сохраняющего обычный двигательный режим. Отсюда концентрация веществ в крови человека, лежавшего в течение более часа, всегда ниже, чем у него же после ходьбы. Положение тела оказывает влияние на концентрацию общего белка, альбумина, креатинина, холестерола, триацилглицеринов, активность щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы и других компонентов плазмы. Содержание этих веществ и активность ферментов значительно повышаются при переходе больного в вертикальное положение, и наоборот, уменьшаются – в горизонтальном. Макси-

мальное изменение характерно для уровня общего белка, активности ферментов (11%) и содержания кальция (3-4%). При взятии крови путем венопункции время сдавления сосудов жгутом по возможности должно быть минимальным. Больному не следует сжимать и разжимать пальцы рук, поскольку это вызывает местный стаз и гипоксию, а также сдвиги в распределении некоторых веществ (холестерол, калий, натрий, кальций и др.) между форменными элементами крови и ее жидкой частью. Если нет возможности пользоваться одноразовым шприцем, то обычный, многоразовый, нужно кипятить только в дистиллированной воде, нельзя промывать его изотоническим раствором натрия хлорида. Во избежание гемолиза кровь следует брать сухим шприцем, сухой иглой, в сухую пробирку в стерильных условиях. Если набранная в шприц кровь переносится в пробирку, то эту процедуру осуществляют медленно (для предотвращения вспенивания крови). При исследовании системы гемостаза к процессу взятия крови предъявляют ряд дополнительных требований. Так, рекомендуется использовать иглу с широким просветом, лучше без шприца (его применяют для взятия крови у детей, у взрослых больных с явлениями гипотензии, а также находящихся в терминальном состоянии; при этом шприц должен быть полиэтиленовым или силиконированным). Дезинфекцию кожи осуществляют обработкой соответствующего ее участка над местом прокола (обычно в локтевом сгибе) 70% этиловым спиртом. Поскольку при прохождении иглы через кожу в просвет иглы перемещаются тканевая жидкость и фрагменты тканей, могущие в дальнейшем существенно повлиять на коагулогические тесты, первые (после наложения жгута и прокола вены иглой) 0,5-1,0 мл (особенно выступившие вначале 5-6 капель) вытекающей крови нельзя использовать для коагулограммы. Однако эту порцию крови можно применять для всех других биохимических исследований. Чтобы исключить влияние на коагуляцию последствий венозного застоя, рекомендуют в процессе ее взятия на непродолжительное время (2-3 сек.) расслабить жгут. Кровь должна стекать по стенке пробирки. Если требуется получить плазму, в пробирку заранее вливают или всыпают соответствующий антикоагулянт (лимоннокислый натрий, щавелевокислый натрий или калий и др.) для предохранения крови от свертывания. Кровь с антикоагулянтом

осторожно перемешивают (без вспенивания), закрывают пробирку кусочком полиэтиленовой пленки и оставляют в штативе на 20-25 мин. Интенсивное встряхивание вызывает гемолиз эритроцитов, что искажает параметры коагулограммы. Поэтому плазма с признаками гемолиза не пригодна для данного исследования.

Таблица 1. Виды биологических материалов, исследуемых в клинико-диагностических лабораториях

Цельная венозная кровь	Берется из крупных вен (чаще из локтевой) в пробирку, содержащую антикоагулянты (ЭДТА) для гематологических исследований
Цельная артериальная кровь	Берется из крупных артерий (чаще бедренной или подключичной) в пробирку, которая содержит антикоагулянт. Взятие артериальной крови требует особой осторожности и должно выполняться врачом. Наиболее часто применяется в этом случае антикоагулянт гепарин. Чаще всего артериальная кровь используется для исследования параметров КОС
Цельная капиллярная кровь	Забирают гепаринизированными капиллярами для газометрических, морфологических исследований, а также для определения глюкозы и электролитов
Плазма	Получают после центрифугирования крови и отделения клеточных элементов. В зависимости от вида антикоагулянта выделяют гепаринизированную, цитратную и плазму с ЭДТА
Сыворотка	Это плазма, лишенная фибриногена. Кровь для получения сыворотки берут в сухую стеклянную или пластиковую пробирку, содержащую активаторы свертывания. После того как произошло свертывание крови, кровь следует центрифугировать и отделить сыворотку от сгустка
Моча для «общего анализа»	Утренняя порция мочи, которую следует как можно быстрее доставить в лабораторию
«Суточная моча»	Моча, собранная в течении суток. Первая утренняя порция мочи не учитывается, затем собирают все порции мочи в течение суток, включая утреннюю порцию мочи следующих суток

Таблица 2. Изменения лабораторных показателей при различных ошибках преаналитического этапа

Показатель	Причина ошибки
Альбумин ↑	Длительное наложение жгута при венопункции
Билирубин ↓	Длительная экспозиция пробы на свет
Бикарбонат ↓	Открытая пробирка с пробой
Кальций ↑	Длительное наложение жгута при венопункции
Холестерин ↑	Пациент не голодал 12-16 часов до исследования
Активность γ-ГТП ↑	Прием алкоголя, барбитуратов или фенитаина
Глюкоза ↓	Не добавлен фторид или другой ингибитор гликолиза
Калий ↑	Длительное хранение крови, гемолиз
Общий белок ↑	Длительное наложение жгута при венопункции

Методы клинической лабораторной диагностики

Из всех известных методов анализа в клинической лабораторной диагностике практическую основу составляют физико-химические методы.

Это методы, позволяющие изучать какой-либо биологический материал, полученный от больного, во взаимосвязи между химическими, физическими и физико-химическими его свойствами.

В зависимости от свойств исследуемой системы физико-химические методы делятся на:

1. Оптические.
2. Электрохимические.
3. Хроматографические.
4. Кинетические.

В работе клинико-диагностических лабораторий чаще используются оптические методы анализа:

- Рефрактометрия
- Поляриметрия
- Фотометрия:

А. Абсорбционная:

- Спектрофотометрия
- Нефелометрия
- Атомно-абсорбционная фотометрия

Б. Эмиссионная:

- Флюориметрия
- Пламенная фотометрия
- Атомно-эмиссионный спектральный анализ

Оптический количественный анализ основан на регистрации изменений, происходящих с лучом света при прохождении его через исследуемый раствор:

- Интенсивности поглощения (абсорбционная фотометрия)
- Свечения молекул и атомов вещества (флюориметрия, пламенная фотометрия)
- Величины отклонения монохроматического светового потока от первоначального направления его распространения (рефрактометрия)
- Изменения угла вращения плоскополяризованного света (поляриметрия)

В работе клинико-диагностических лабораторий используются следующие виды оптических измерительных приборов:

1. Фотометры и спектрофотометры
2. Денситометры (сканирование разделенных на носителях фракций анализируемых веществ – белков, ЛП и др.)
3. Нефелометры и турбидиметры (определение содержания взвешенных в объеме жидкости частиц по интенсивности светорассеяния)
4. Флюориметры (определение концентрации сложных органических веществ (гормоны, витамины и др.) путем измерения интенсивности флюоресценции)
5. Пламенные фотометры (измерение светоизлучения внесенных в пламя ионов металла)
6. Люминометры (измерение количества излученного света)

7. Атомные абсорбциометры (измерение монохроматического светового потока атомами вещества, находящегося в раскаленном газе).

Помимо оптических методов анализа в современных клинико-диагностических лабораториях достаточно широко используются методы фракционирования компонентов биологических жидкостей и тканей (хроматография и электрофорез), а также иммунологические исследования (иммуноферментный, радиоиммунологический и иммунофлюоресцентный анализы).

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Служба клинической лабораторной диагностики является совокупностью клинико-диагностических лабораторий, организованных и действующих в соответствии с едиными научно-методическими принципами. Медицинское предназначение клинических лабораторных исследований определяет возможность разнообразных условий их выполнения: в стационарных и амбулаторных учреждениях здравоохранения различного профиля и мощности, в условиях экстренной помощи, при профилактических осмотрах и диспансеризации, при медико-генетических исследованиях. Независимо от условий и формы организации лабораторного обеспечения результаты клинических лабораторных исследований должны удовлетворять медицинским требованиям по аналитической надежности, клинической информативности и своевременности выполнения. Комплексный характер клинической лабораторной диагностики реализуются выделением в рамках данной специальности ряда специализаций: общеклинические исследования, клиническая биохимия, лабораторная гематология, коагулология, цитология, лабораторная генетика, молекулярная биология, иммунология, изосерология, бактериология, вирусология, микология, паразитология, химико-токсикологические исследования, терапевтический мониторинг лекарственной терапии.

В зависимости от структуры, профиля и мощности организаций здравоохранения Республики Беларусь в них функционируют следующие клинико-диагностические лаборатории (КДЛ):

- Общего типа
- Централизованные
- Специализированные

КДЛ общего типа предназначены для выполнения рутинных лабораторных исследований – биохимических, гематологических, общеклинических и других.

Централизованные КДЛ обеспечивают проведение сложных и трудоемких лабораторных исследований, освоение и внедрение новых методов, проведение мероприятий по повышению качества лабораторных исследований, рациональное использование лабораторной аппаратуры и дорогостоящих реагентов.

Специализированные КДЛ входят в состав специализированных учреждений здравоохранения: кардиологических, онкологических, эндокринологических и др.

В Республике Беларусь в настоящее время насчитывается порядка 1300 КДЛ, из них около 800 – это лаборатории городских, районных, поселковых больниц и врачебных амбулаторий. В лабораториях сельских участковых больниц и врачебных амбулаторий выполняется минимальный спектр исследований, в КДЛ областных, городских, центральных районных больниц и поликлиник – широкий спектр биохимических, гематологических и общеклинических исследований. Функционируют специализированные и централизованные лаборатории, в которых выполняются молекулярно-биологические, иммуноферментные, серологические, бактериологические, гормональные и другие исследования. В ряде учреждений здравоохранения выполняются токсикологические исследования, а в лечебно-профилактических организациях, располагающих отделениями реанимации и интенсивной терапии выполняются лабораторные исследования, относящиеся к категории неотложного анализа.

В медицинских учреждениях Республики Беларусь ежегодно выполняется около 220 миллионов лабораторных исследований, в том числе:

- общеклинических – 80-90 млн
- биохимических – 35-40 млн
- гематологических – 70-80 млн
- иммунологических – 11-14 млн
- цитологических – 5-6 млн
- бактериологических – 5-6 млн

Постоянно внедряются новые лабораторные методики и технологии, основанные на применении иммуноферментного анализа, молекулярно-биологических исследований, в частности,

с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Последние реализуются в основном в Республиканских научно-практических центрах, а также в КДЛ областного уровня.

Общеклинические и гематологические методы диагностики традиционно являются самыми массовыми видами исследования. Визуальные исследования с применением микроскопической техники требует, с одной стороны, индивидуальных навыков, с другой, значимым является субъективный фактор. В последнее время эти виды исследования в нашей стране получили мощное техническое подкрепление в виде комьютеризованных анализаторов изображения на основе данных цифровых видеокамер и программ обработки изображений. В настоящее время для подсчета и анализа клеток крови во многих клинико-диагностических лабораториях Республики Беларусь используют гематологические анализаторы разного уровня сложности. Преимуществом современных технологий подсчета и оценки форменных элементов крови является: высокая производительность (до 100-120 проб в час), небольшой объем крови для анализа (12-150 мкл), исследование большого массива (десятки тысяч) клеток, определение с высокой точностью и воспроизводимостью двадцати и более параметров анализа крови одновременно, графическое представление результатов исследований (гистограммы, скетограммы).

Биохимические технологии регулярно обогащаются новыми методами лабораторных исследований. Повышение их чувствительности и специфичности способствует расширению объектов биохимического анализа. Помимо традиционного анализа сыворотки крови и мочи все шире в диагностических целях используется конденсат выдыхаемого воздуха, выпотная, слезная жидкость, ликвор, клеточные элементы и др. Широкое внедрение биохимических анализаторов позволяет проводить комплексный анализ с использованием все меньшего объема биологической пробы. Современный уровень биохимических исследований способствует внедрению новых калибраторов для определения активности ферментов, разработки отечественных стандартных образцов для исследования аналитов. Перспективным направлением биохимических исследований в нашей стране является анализ специфических белков, гормонов, биологически активных мета-

болитов, витаминов, изоферментов и изоформ и т.д. Необходимо отметить, что отечественная лабораторная техника играет все большую роль в прогрессивном развитии лабораторной службы страны, причем, это касается не только биохимических, но других видов лабораторных исследований.

Иммунологические исследования в Республике Беларусь приобретают все больший удельный вес. Лабораторная иммунология имеет собственный предмет исследования, связанный с оценкой иммунного статуса, включая определение параметров клеточного и гуморального иммунитета, диагностику и характеристику аутоиммунных заболеваний. Без иммунологического исследования на сегодняшний день практически невозможно диагностировать ВИЧ-инфекцию, установить вид гепатита, выявить системные коллагенозы и ряд злокачественных заболеваний и т.д. Инфекционная иммунология становится отдельным современным направлением лабораторной диагностики в нашей стране, позволяющим не только идентифицировать вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции, но и определить титры антител, оценить иммунитет к отдельным видам инфекционных заболеваний, на базе определения вирусной нагрузки прогнозировать переход инфицирования в клинические формы заболевания, в частности развитие СПИДа.

Цитологические исследования являются высокоспециализированным видом лабораторного анализа. Цитологическое исследование представляет собой однин из основных методов морфологического анализа клеточного и неклеточного биологического материала. Оно состоит в качественной или количественной оценке характеристик морфологической структуры клеточных элементов в цитологическом препарате (мазке) с целью установления диагноза доброкачественной или злокачественной опухоли и неопухолевых поражений. Современные тенденции цитологической диагностики в Республике Беларусь включают ее улучшение за счет использования высокотехнологических микроскопов или автоматических аппаратов, стандартизации подготовки препаратов для исследования на базе использования современных цитоцентрифуг, правильного выполнения процедур приготовления препарата, применения высококачественных реагентов для фиксации и окраски мазков.

Молекулярно-биологические исследования являются новым чрезвычайно перспективным видом лабораторных исследований в нашей стране. С развитием молекулярно-биологических исследований связывают существенный прорыв в диагностике и лечении наследственных, инфекционных, онкологических и других видов заболеваний. Высочайшая чувствительность делает этот метод подверженным необъективным заключениям при непрофессиональном подходе. Актуальным представляется поэтапное, сочетающееся с другими видами лабораторных исследований, внедрение таких технологий, как ДНК-зондирование, полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в реальном времени, другие методы молекулярной диагностики для идентификации инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), контроля банков крови и т.д.

Количество лабораторных исследований на одного жителя в Республике Беларусь составляет примерно 25 в год. На одного пациента в организациях здравоохранения это число составляет от 35 до 50, а на 100 амбулаторных посещений – около 120.

В настоящее время штат специалистов клинической лабораторной диагностики в Республике Беларусь составляет порядка 1700 врачей и более 9000 фельдшеров-лаборантов. Более 60% врачей лабораторной диагностики имеют квалификационную категорию.

Структура организационно-методического руководства службы клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь представлена Главным управлением организации медицинской помощи Министерства здравоохранения, отделом специализированной помощи МЗ РБ, Республиканским Центром клинической лабораторной диагностики (РЦКЛД), кафедрами клинической лабораторной диагностики БелМАПО и медицинских университетов, заведующими отделов лабораторных методов исследования Республиканских научно-практических центров и научно-исследовательских институтов, заведующими клинико-диагностическими лабораториями и врачами лабораторной диагностики организаций здравоохранения.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ И ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ

- ***Кислоты*** – соединения, обладающие свойством диссоциировать с образованием ионов водорода:

$$HA \Leftrightarrow A^- + H^+$$

- ***Основания*** – соединения, обладающие свойством присоединять ионы водорода

Для протекания многих метаболических процессов в организме необходим постоянный баланс между кислотами и основаниями. От концентрации свободных ионов водорода ($[H^+]$) зависит реакция среды любого раствора. Показатель pH – это величина, отражающая данную концентрацию и равная отрицательному десятичному логарифму содержания ионов водорода:

$$pH = - \lg [H^+]$$

Показатель pH отражает соотношение CO_2, содержание которого регулируется легкими и иона бикарбоната $[HCO_3^-]$, основания, обмен которого происходит в почках. CO_2 растворяется с образованием угольной кислоты (H_2CO_3), которая является основным кислым компонентом внутренней среды организма. Так как концентрацию H_2CO_3 достаточно трудно измерить, то кислый компонент выражается через содержание углекислого газа.

В норме соотношение CO_2/HCO_3^- в организме составляет примерно 1/20. Если баланс нарушается и нарастает содержание кислоты, то развивается ацидоз, если основания – алкалоз.

Существует ряд механизмов поддержания КОС. Они достаточно чувствительны к малейшим изменениям pH и позволяют организму удерживать баланс без внешних вмешательств длительное время.

Механизмы регуляции КОС

- Буферные системы крови

- Клеточная регуляция
- Органная регуляция

Буферные системы крови

Этот механизм характеризуются высокой динамичностью и включается практически мгновенно. Все буферные системы организма работают взаимозависимо, т.е. изменения в одной из систем неизбежно приводят к изменению всех остальных.

Буфер состоит из слабой кислоты и соли слабой кислоты, образованной сильным основанием. Основной ролью буферных систем является способность поддерживать относительное постоянство концентрации ионов водорода в среде.

Выделяют следующие буферы, принимающие участите в регуляции КОС (Табл.3):

1. ***Бикарбонатный:*** наиболее важный внеклеточный буфер крови, образуется в почках и обладает большей из всех буферов емкостью.
2. ***Гемоглобиновый:*** основной внутриклеточный буфер крови.
3. ***Белковый:*** наряду с бикарбонатным, является внеклеточным буфером, представлен белками плазмы крови.
4. ***Фосфатный:*** участвует в экскреции водорода в канальцах почек, емкость в крови невелика.

Таблица 3. Основные буферные системы крови

Буферная система	Емкость (%)
Бикарбонатная	53
Гемоглобиновая	35
Белковая	7
Фосфатная	5

Бикарбонатиая буферная система

Емкость составляет 53% всей буферной емкости крови (бикарбонат плазмы - 35%, бикарбонат эритроцитов - 18% буферной

емкости). Состоит из слабой кислоты и соли сильного основания, их соотношение строго регламентировано:

$$\mathbf{H_2CO_3 : NaHCO_3 = 1 : 20}$$

Именно соотношение HCO_3-/H_2CO_3 характеризуется высокой чувствительностью и динамичностью. Ценность бикарбонатного буфера повышается тем обстоятельством, что CO_2 и H_2O при избытке быстро выводятся легкими и почками, соответственно.

Гемоглобиновая буферная система

Аэробные процессы в эритроцитах почти не происходят, поэтому в них образуется мало CO_2. В соответствии с градиентом концентрации в эритроциты диффундирует CO_2, где карбоангидраза обеспечивает образование угольной кислоты с последующей диссоциацией ее до [H+] и HCO^-_3. Освобождающийся ион [H+] образует соединение с гемоглобином. Ион HCO^-_3 накапливается и диффундирует по градиенту концентрации в плазму крови. Электрохимическая нейтральность поддерживается за счет перемещения в эритроциты ионов хлора (хлоридный сдвиг). В физиологических условиях повышение pCO_2 в венозной крови, оттекающей от тканей, стимулирует образование HCO^-_3 в эритроцитах. Напротив, снижение pCO_2 в артериальной крови угнетает образование бикарбоната. При этом обеспечивается относительное постоянство артерио-венозной разницы HCO_3/CO_2 и, следовательно, величины pH.

Гемоглобин обладает амфотерными свойствами. Редуцированный гемоглобин в тканях является акцептором ионов [H+] и тем самым препятствует закислению тканей. Оксигемоглобин, образующийся в легких, ведет себя как кислота, так как является донором ионов [H+], поэтому смещения pH в щелочную сторону не происходит. В тканевых капиллярах HbO_2, отдавая кислород, теряет часть своих кислотных свойств. Образующийся редуцированный гемоглобин, представленный в виде калиевой соли, обладает повышенным сродством к ионам водорода и связывает их, освобождая при этом ионы калия, которые при массивной агрессии кислот выходят из эритроцитов, вызывают гиперкалиемию и беспрепятственно выводятся почками. В тканях гемоглобин мо-

жет образовывать соединения с CO_2 -карбамингемоглобин ($HbCO_2$).

Белковая буферная система

Функционирует в зависимости от pH среды, то есть благодаря амфотерным свойствам в щелочной среде белки диссоциируют с освобождением ионов [H+], а в кислой – выполняют роль акцептора ионов [H+].

Фосфатная буферная система

Имеет наибольшее значение в почечной и тканевой регуляции КОС. В крови роль сводится в основном к поддержанию постоянства и воспроизводства бикарбонатного буфера. Представлена одноосновным NaH_2PO_4 (слабая кислота) и двуосновным Na_2HPO_4 (слабое основание) фосфором.

Клеточная регуляция

Изменение pH крови приводит к включению клеточных механизмов поддержания постоянства концентрации ионов водорода во внеклеточной жидкости:

- При увеличении pH ионы водорода переходят во внеклеточное пространство в обмен на входящие в клетку ионы калия
- При уменьшении pH водород входит в клетку в обмен на поступающие во внеклеточное пространство ионы калия (рис.3).

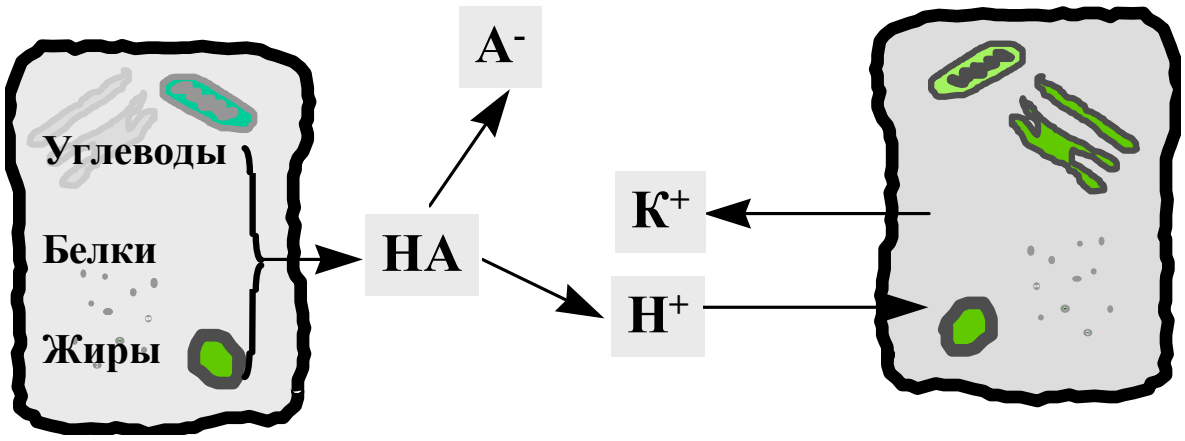


Рис. 3. Клеточная регуляция КОС

Органная регуляция

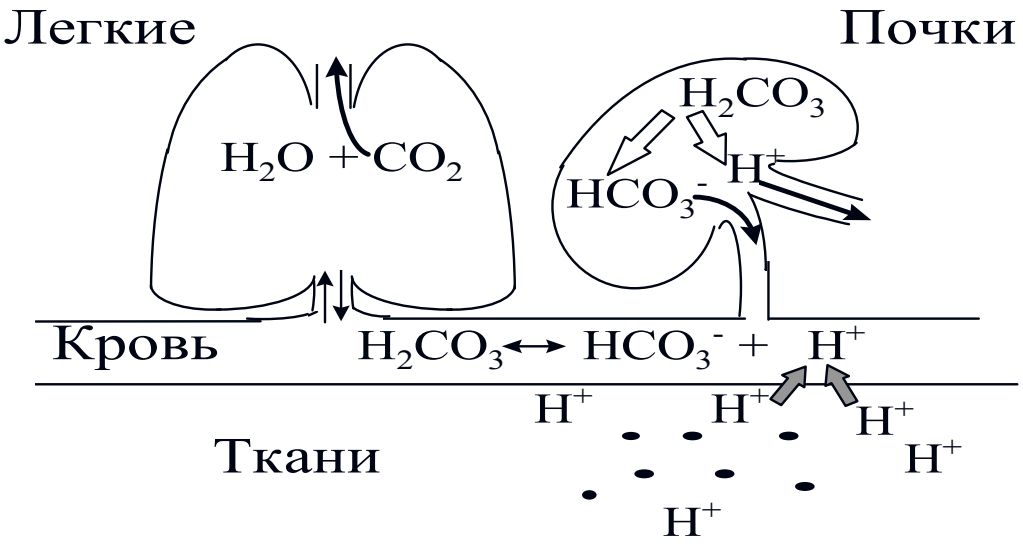


Рис. 4. Участие легких и почек в регуляции КОС

В данной регуляции основная роль принадлежит легким и почкам (Рис. 4).

Дыхательные механизмы

Содержание CO_2 в плазме зависит от легочной вентиляции. Компенсаторные реакции, сопряженные с изменением минутного объема дыхания, зависят от реакции хеморецепторов в стволе мозга на изменение pH.

При ацидозе альвеолярная вентиляция возрастает, $PaCO_2$ снижается и pH возвращается к норме. Процесс происходит достаточно быстро, но для стабилизации состояния необходимо от 12 до 24 часов.

При алкалозе альвеолярная вентиляция, наоборот, снижается, вызывая рост $PaCO_2$ и закисление среды.

Почечные механизмы

Являются наиболее сложными и наиболее эффективными. Почечная компенсация включает три основных механизма:

1. Реабсорбция ионов бикарбоната в проксимальных канальцах.

2. Регенерация ионов бикарбоната в дистальных канальцах.
3. Экскреция ионов водорода с мочой.

В клетках почечных канальцев CO_2 соединяется с водой в присутствии фермента карбоангидразы (КА). Образующаяся при этом угольная кислота диссоциирует на H^+ и HCO_3^-. Последний всасывается в кровь, а H^+ секретируется в просвет канальца, где вступает в реакцию с гидрокарбонатом мочи, образуя угольную кислоту. Она, в дальнейшем, диссоциирует на углекислый газ и воду (Рис. 5).

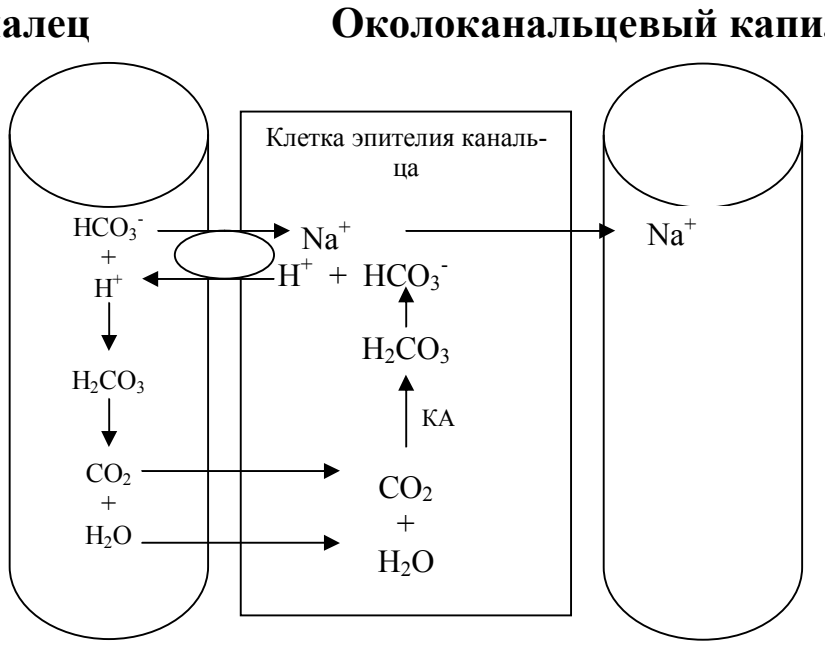


Рис. 5. Механизм реабсорбции ионов бикарбоната взамен на ионы Na^+

Помимо легких и почек, определенную роль в поддержании КОС организма играет печень и ЖКТ.

Печень

Регуляция КОС происходит путем окисления органических кислот, образующихся в цикле Кребса, окисления молочной кислоты (метаболизируется 45%), синтеза мочевины ($CO(NH_2)_2$) из аммиака, секреции в составе желчи бикарбоната натрия, экскреции через желчный шунт в кишечник продуктов метаболизма.

Желудочно-кишечный тракт

Поддержание КОС обеспечивается путем регуляции количества и качества абсорбируемых и экскретируемых электролитов и воды. В желудке секретируются ноны H^+ и Cl^-. Параллельно с усилением их секреции после приема пищи во внеклеточной жидкости увеличивается содержание $HCO3^-$ - феномен «щелочного прилива». В норме это явление быстро корректируется путем секреции бикарбоната в просвет кишечника и реабсорбцией ионов хлора. В кишечнике функционирует механизм предпочтительной реабсорбции ионов хлора. Этим объясняется развитие гиперхлоремического ацидоза после трансплантации мочеточников в подвздошную или толстую кишку.

Показатели, оценивающие КОС

Таблица 4. Основные показатели КОС

ПОКАЗАТЕЛЬ	РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ (для артериальной крови)
pH	7,35-7,45 ед.
pCO_2	35-45 ммюрт.ст.
HCO_3	21-27 ммоль/л
BE (избыток или недостаток буферных оснований)	0 ± 2,5 ммоль/л

BE= BB – NBB

BB – актуальные буферные основания

NBB – должные буферные основания (pH=7,4 ед., pCO_2= 40 ммрт.ст., t тела=37°C)

Дополнительные

- ***Анионный промежуток (АП):***

АП = ($[Na^+]$ + $[K^+]$) - ($[Cl^-]$ + $[HCO_3^-]$) (8-16 ммоль/л)

Анионный промежуток представляет собой сумму анионов органических и неорганических кислот, а также белка, не поддающихся прямому измерению в сыворотке крови. В состав АП входят: фосфаты, сульфаты, пируват, лактат, кетокислоты и др.

- ***Показатели газового состава крови*** (PaO_2, ctHb, SO_2, PvO_2, лактат)
- ***Показатели в моче:***
- ***pH*** (4,5-7,5 ед.)
- ***Титруемая кислотность (ТК)*** (10-30 ммоль/л)
- [NH_4^+] (30-50 ммоль/л)
- ***[H+] нетто*** – суммарное количество ионов водорода, выделяющееся с мочой (30-80 ммоль/сут)

$$[H^+] \text{ нетто} = ([NH_4^+] + ТК) - [HCO_3^-]$$

Нарушения КОС

Выделяют ряд классификаций нарушений КОС (Табл.5).

Таблица 5. Нарушения КОС

Параметр	Вид нарушения
pH крови	Ацидоз Алкалоз
Характер первичного изменения	Дыхательные Метаболические Смешанные Комбинированные
Степень компенсации	Компенсированные Субкомпенсированные Декомпенсированные

Ацидоз – патологическое состояние, характеризующееся избыточным образованием или задержкой кислот в организме или чрезмерной утратой оснований:

- **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ (МАц)** (увеличение содержания в организме нелетучих кислот или (утрата оснований)

- **ДЫХАТЕЛЬНЫЙ (ДАц)** (патологическая задержка в организме угольной кислоты (в виде CO_2))

Алкалоз – патологическое состояние, характеризующееся увеличением содержания оснований или избыточной потерей кислот из организма:

- **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ (МАл)** (увеличение содержания в организме оснований или утрата нелетучих кислот)
- **ДЫХАТЕЛЬНЫЙ (ДАл)** (избыточное выведение из организма угольной кислоты в виде CO_2)

Компенсация нарушений КОС

КОМПЕНСАЦИЯ – это процессы, направленные на нормализацию отношения pCO_2 и $[HCO_3^-]$ во внеклеточной жидкости. Так, если при патологическом процессе первично изменяется величина метаболической компоненты (концентрация гидрокарбоната плазмы), компенсаторно должна изменяться, причем в том же направлении, дыхательная компонента (pCO_2), и наоборот (Табл. 6).

Таблица 6. Компенсация нарушений КОС

Тип нарушения	$[H^+]$	pH	Первичное нарушение	Компенсация
МАц	↑	↓	↓$[HCO_3^-]$	↓pCO_2
МАл	↓	↑	↑$[HCO_3^-]$	↑pCO_2
ДАц	↑	↓	↑pCO_2	↑$[HCO_3^-]$
ДАл	↓	↑	↓pCO_2	↓$[HCO_3^-]$

Дыхательный алкалоз

Дыхательный алкалоз является следствием избыточного выведения диоксида углерода, по отношению к его продукции в тканях, через легкие в результате альвеолярной гипервентиляции.

В зависимости от степени компенсации дыхательные ацидозы делятся на острые и хронические.

ОСТРЫЙ

$pCO_2 – \downarrow$; $[HCO_3^-]$ – норма; pH –$\uparrow$

ХРОНИЧЕСКИЙ

$pCO_2 – \downarrow$; $[HCO_3^-] – \downarrow$; pH – $\uparrow$или норма

Причины развития дыхательных алкалозов:

- Повреждения ЦНС (травма, опухоли, инсульт, инфекции)
- Тканевая гипоксия (анемии, шок, сепсис)
- Лекарственные (передозировка салицилатов)
- Гиперкомпенсация метаболического ацидоза

Дыхательный ацидоз

Данное нарушение КОС является следствием легочной гиповентиляции.

Также как и дыхательный алкалоз, это нарушение бывает острым и хроническим.

ОСТРЫЙ

$pCO_2 – \uparrow$; $[HCO_3^-]$ – норма; pH – $\downarrow$.

ХРОНИЧЕСКИЙ

$pCO_2 – \uparrow$; $[HCO_3^-] – \uparrow$; pH – $\downarrow$ или норма.

Наиболее частыми причинами дыхательных ацидозов являются:

- Депрессия дыхательного центра (ЧМТ, инфекции, лек. средства)
- Нейромышечные (нейропатии, миопатии)
- Торакальные (пневно- и гидроторакс, бронхиальная астма, эмфизема, пневмосклероз).

Метаболический алкалоз

Метаболическим алкалозом называется нарушение КОС организма, при котором наблюдается первичное увеличение концентрации гидрокарбоната крови (> 27 ммоль/л) следствием чего является увеличение pH (> 7,45 ед.).

Клиническое значение имеет классификация метаболических алкалозов на хлорчувствительные и хлоррезистентные в основе которой лежит концентрация хлора в моче.

ХЛОРЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ (Cl в моче < 20 ммоль/л):

- Потеря ионов водорода через ЖКТ
- Потеря ионов водорода с мочой
- Избыточное экзогенное поступление оснований

ХЛОРРЕЗИСТЕНТНЫЙ (Cl > 20 ммоль/л):

- Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона)
- Синдром Кушинга
- Адреногенитальный синдром
- Терапия минералокортикоидами

Метаболический ацидоз

Первичным изменением в крови при данном нарушении КОС является гипобикарбонатемия.

Основные причины метаболических ацидозов:

- Нарушение функции почек
- Увеличение в организме образования эндогенных органических кислот (активация кетогенеза, лактоацидоз)
- Экзогенное введение кислот или их предшественников
- Потеря бикарбоната через желудочно-кишечный тракт (синдром диареи, интенсивное дренирование желудочно-кишечного тракта).

В качестве лабораторно-диагностического приема используют классификацию метаболического ацидоза с учетом величины анионного промежутка (АП):

1. **Ацидоз с увеличенным АП:**

- почечная недостаточность

- кетоацидоз, лактоацидоз
- отравление этанолом, метанолом, салицилатами, этиленгликолем

2. **Ацидоз с нормальным АП:**
   - диарея
   - почечный канальцевый ацидоз (дистальный)
   - ингибиторы карбоангидразы.

Для интерпретация результатов исследования параметров КОС в лабораторной практике используются номограммы, одна из которых представлена ниже (Рис. 6).

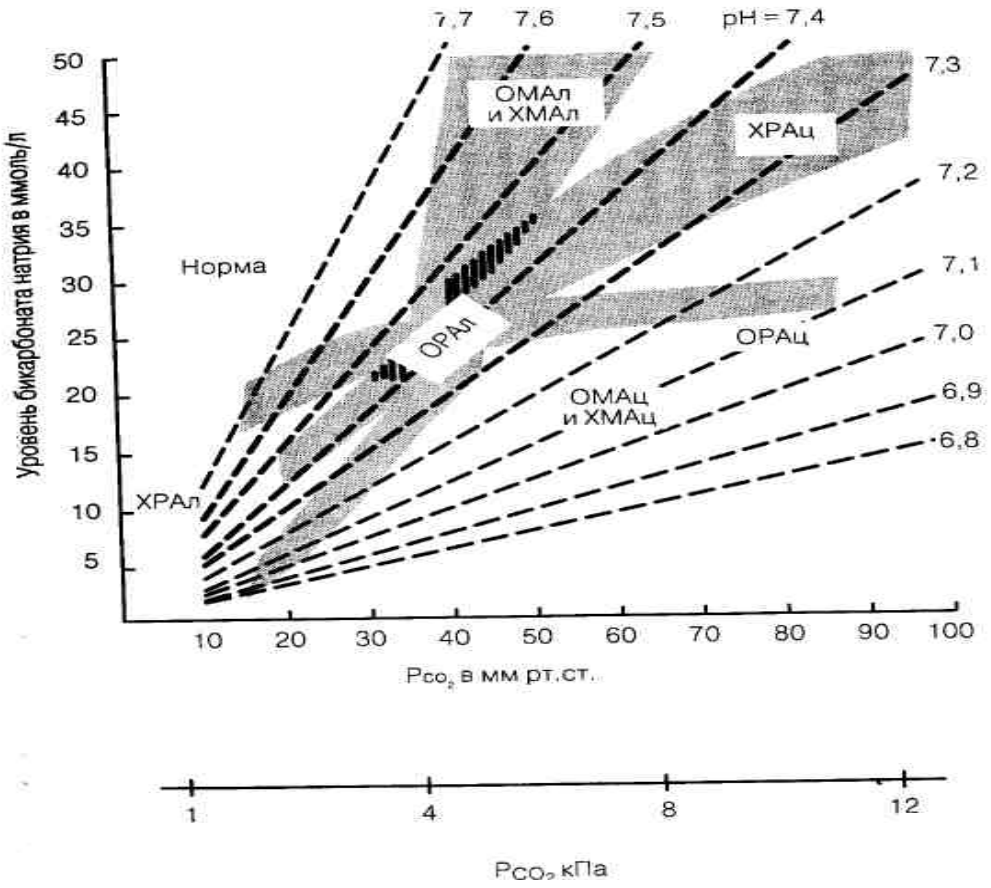


Рис. 6. Номограмма, демонстрирующая спектр нарушений КОС

ОМАц и ОМАл – острый метаболический ацидоз и алкалоз
ХМАц и ХМАл – хронический метаболический ацидоз и алкалоз
ОРАц и ОРАл – острый респираторный ацидоз и алкалоз
ХРАц и ХРАл – хронический респираторный ацидоз и алкалоз

Лабораторная оценка газового состава крови

Основными функциями газообмена в организме являются:

1. Выведение из организма образующегося в результате катаболизма диоксида углерода.
2. Обеспечение тканей и органов в достаточном количестве кислородом, который является главным акцептором электронов цепи дыхательных переносчиков в митохондриях.

Ниже приводятся лабораторные показатели, используемые для оценки основных этапов (компонентов) транспорта кислорода в организме.

Дыхательный компонент транспорта кислорода

- PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови (80-107 ммрт.ст.)
- ***% интрапульмонального шунтирования (Shunt)*** (до 5%)
- $D\ (A\text{-}a)pO_2$ – альвеоло-артериальная разница по кислороду (5-15 ммрт.ст.)

Гемический компонент транспорта кислорода

- ***ctHb*** — общая концентрация гемоглобина:
  $ctHb = cH^+\text{-}Hb + cO_2\text{-}Hb + cCO\text{-}Hb + cMet\text{-}Hb$ (муж.- 130-160 г/л; жен. - 120-140 г/л)
- SO_2 – степень насыщения Hb кислородом (95-98%)
- ***[2,3–ДФГ]*** – концентрация 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в эритроцитах (4,1 -5,6 ммоль/л)
- $ctO_2\ (tO_2)$ – общая концентрация кислорода в крови (муж. - 8,4-9,9 ммоль/л; жен. - 7,1-8,9 ммоль/л)
- p_{50} - парциальное давление кислорода в крови, при котором происходит 50% насыщение им гемоглобина в стандартных условиях (25-29 мм.рт.ст.)

Тканевой компонент транспорта кислорода

- $D\ (a\text{-}v)O_2$ – артерио-венозная разница по кислороду (1,9-3,2 ммоль/л)

- ***PvO_2*** – парциальное давление O_2 в смешанной венозной крови (35-45 ммрт.ст.)
- ***P_x*** – давление извлечения (экстракции) кислорода (38 ммрт.ст.)
- ***Cx*** — концентрация извлекаемого кислорода (количество O_2, которое может быть извлечено из 1л крови при давлении кислорода в смешанной венозной крови, равном 38 ммрт.ст. при постоянных pH и pCO_2) (2,3 ммоль/л)
- ***Концентрация лактата в крови*** (0,5-2,2 ммоль/л)

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Вода в организме взрослого человека составляет в среднем около 60% массы тела. Содержание воды в организме с возрастом уменьшается (табл. 7).

Таблица 7. Содержание воды в организме

Возрастная группа	% воды от массы тела
Новорожденные	75-80%
Взрослые до 60 лет	60%
Взрослые >60 лет мужчины женщины	 54% 46%

Вода в организме распределяется между двумя главными депозитами:

- Внутриклеточное пространство (ВКЖ)
- Экстраклеточное пространство (ЭКЖ), которое, в свою очередь, включает:
  - внутрисосудистую жидкость;
  - интерстициальную жидкость;
  - трансцеллюлярную жидкость.

Главными ионами ЭКЖ являются катион натрия, анион хлора и карбонат-анион (табл. 8). Главными ионами ВКЖ являются катион калия (156 мЕкв/кг H_2O), анион фосфата (95 мЕкв/кг H_2O) и белковый анион (5,5 мЕкв/кг H_2O). Распределение ионов во внеклеточной жидкости не равномерно. В плазме крови концентрация белка составляет 60-80 г/л, тогда как в интерстициальной жидкости − 15-20 г/л.

Таблица 8. Содержание анионов в сыворотке крови

Катионы	ммоль/л	Анионы	ммоль/л
Натрий	135-145	Хлор	96-107
Калий	3,5-5,2	Гидрокарбонат	21-27
Кальций	2,12-2,6	Анионный промежуток (АП)	8-16
Магний	0,8-1		

Таблица 9. Приблизительный суточный баланс жидкости

Поступление		**Выделение**	
путь	**количество (мл)**	**путь**	**количество (мл)**
Прием жидкостей	1000 - 1500	Диурез	1000 - 1500
Пища	700	Перспирация	500
Метаболизм	300	Дыхание	400
		Стул	100
Всего	**2000 - 2500**	**Всего**	**2000 - 2500**

Осмотическое давление и осмоляльность

Осмотическое давление возникает в результате прохождения воды через полупроницаемую мембрану, когда с одной ее стороны в растворе находится субстанция, для которой эта мембрана непроницаема. Один миллимоль вещества, растворенного в 1 кг воды, после отделения ее полупроницаемой мембраной от «чистой» воды, вызывает давление, равное 17 ммрт.ст. Это количество субстанции называется ***миллиосмолем.***

Общая осмоляльность всех жидкостей организма зависит от:

- концентрации свободных частиц растворенной осмоактивной субстанции;
- активности частиц растворенной субстанции;
- содержания воды.

Общая осмоляльность плазмы крови рассчитывается следующим образом:

$$\mathbf{Осм_{пл}=2\ x\ [Na]+[глюкоза]+[мочевина]}$$

Осмоляльность можно также измерить с помощью осмометра криоскопическим методом.

Норма – 285±10 мОсм/кг H_2O

Эффективное осмотическое давление в ЭКЖ создается в основном ионами натрия и соответствующими ему анионами, для которых клеточная мембрана относительно непроницаема. Эффективная осмоляльность плазмы равна:

$$Осм_{пл}=2 \times [Na]+[глюкоза]$$

Клиническое значение имеет показатель **осмоляльный промежуток (интервал) –** это разница между осмоляльностью, вычисленной по формуле и измеренной с помощью осмометра.

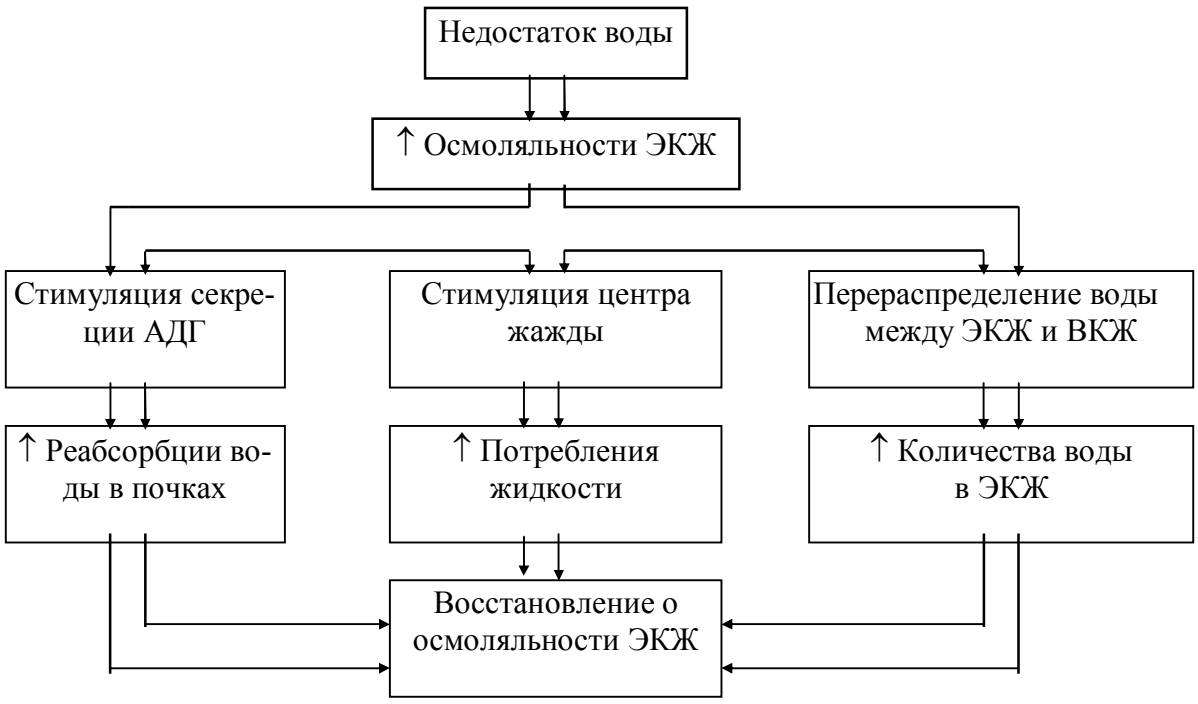
Норма **–** до 10 мОсм/кг H_2O

Регуляция водного обмена

Организм теряет воду через почки, легкие, ЖКТ и кожу. Потери воды восполняются посредством выпитой жидкости и пищи, часть воды образуется в процессе обмена веществ (300 мл/сут). В случае ограничения поступления воды главным органом выделения ее являются почки.

Выделение воды почками регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ), который увеличивает реабсорбцию воды в дистальной части нефрона (рис.7).

Рис. 7. Физиологический ответ организма на недостаток воды



Регуляция обмена натрия

При стабильном поступлении натрия с пищей его выделение с мочой равняется потреблению. Общее количество отфильтрованного натрия в первичной моче за сутки составляет около 22500 ммолей. В проксимальных канальцах реабсорбируется около 90%, а в дистальных – 9% натрия. Около 1% натрия выводится с мочой. В клинике для оценки выведения натрия с мочой используется показатель фракционной экскреции:

$$Fe_{Na} = [Na^{+}_{мочи}] / [Na^{+}_{плазмы}] \times [Креатинин_{плазмы}] / [Креатинин_{мочи}] \times 100\ \%$$

Норма – до 1%. Диагностически значимое увеличение более 1,5%.

В проксимальных канальцах реабсорбция натрия зависит от величины клубочковой фильтрации, а в дистальных регулируется альдостероном. Увеличение реабсорбции натрия в этой части нефрона сопровождается увеличением выведения ионов калия и водорода с мочой.

Регуляция выделения альдостерона осуществляется, главным образом, за счет ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

- Уменьшение объема ОЦК приводит к уменьшению тока крови через почки и снижению суммарного заряда натрия, что приводит к росту выделения ренина клетками юкстагломерулярного аппарата.
- Ренин высвобождает ангиотензин-I из ангиотензиногена, синтезирующего в почках и печени.
- Ангиотензин-I под влиянием конвертирующего фермента в легких превращается в ангиотензин-II.
- Ангиотензин-II увеличивает синтез альдостерона путем влияния на клетки коры надпочечников.

Рост объема внеклеточной жидкости стимулирует выделение предсердного натриуретического фактора (ANF), который влияет на увеличение диуреза и рост выведения натрия с мочой, а также тормозит синтез альдостерона.

Лабораторные показатели, используемые для оценки водно-электролитного обмена

Лабораторные показатели, используемые для оценки водно-электролитного обмена (Табл. 10) можно разделить на две группы:

1. Показатели для оценки объема внеклеточной жидкости.
2. Показатели для оценки объема внутриклеточной жидкости.

Объем внеклеточной жидкости можно оценить с помощью следующих показателей:

- Количество эритроцитов в периферической крови
- Концентрация общего белка (альбумина) в плазме крови
- Концентрация гемоглобина в крови
- Величина гематокрита (зависит от объема вне- и внутриклеточной жидкости)

Объем внутриклеточной жидкости оценивают с помощью:

- Концентрации натрия в сыворотке
- Осмоляльности плазмы
- Среднего объема эритроцита (MCV)
- Средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH)

Референтные значения данных показателей представлены в таблице 10.

Таблица 10. Показатели для оценки состояния гидратации

Показатели	Референтные значения
Количество эритроцитов	Муж. – 4,0-5,0 x 10^{12}/л Жен. – 3,7-4,7 x 10^{12}/л
Общий белок	65-85 г/л
Гемоглобин	Муж. – 130-160 г/л Жен. – 120-140 г/л

Ht	Муж. – 38-49 Жен. – 33 -46
Na^+	135-145 ммоль/л
$Осм_{пл}$	275-295 мосм/кг
MCV	80-93 фл
MCH	27-31 пг

Нарушения водно-электролитного обмена

Основными видами нарушений водно-электролитного обмена являются обезвоживание и гипергидратация.

Обезвоживание – состояние отрицательного баланса воды в организме.

Гипергидратация – состояние положительного водного баланса в организме.

В зависимости от концентрации натрия и величины осмоляльности плазмы нарушения водно-электролитного обмена делятся на:

- Изотонические – осмоляльность плазмы - 275-295 мОсм/кг, [Na] - 135-145 ммоль/л. Равномерная утрата или задержка воды и натрия.
- Гипотонические – осмоляльность плазмы <275 мОсм/кг, [Na]<135 ммоль/л. Доминирует потеря натрия или задержка воды.
- Гипертонические – осмоляльность плазмы >295 мОсм/кг, [Na]>145 ммоль/л. Доминирует потеря воды или задержка натрия.

Таблица 11. Диагностика преобладающих потерь воды или натрия

Показатели	Преобладающие потери натрия (гипотоническая дегидратация)	Преобладающие потери воды (гипертоническая дегидратация)
Натрий сыворотки	N или ↓	↑
Объем мочи	↓	↓↓
Удельный вес мочи	↑	↑↑

Таблица 12. Клиническая диагностика степени дегидратации (ВОЗ)

Степень дегидратации	% снижения массы тела	Клинические признаки
I	3-6	Жажда, сухость кожи, тахикардия
II	6-9	Жажда, сухость кожи, тахикардия, олигурия, гипотензия
III	Более 9	Жажда, сухость кожи, тахикардия, олигурия, гипотензия, нарушение сознания

При диагностике причин гипонатриемий может быть использован алгоритм, представленный на рисунке 8.

Рис. 8. Оценка ситуации с гипонатриемией

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Основные функции белков крови:

- Транспортная (альбумин, ТСГ, трансферрин)
- Гуморальный иммунитет (Ig)
- Поддержание онкотического давления (альбумин)
- Ферменты (ренин, факторы свертывания крови, белки системы комплемента)
- Ингибиторы протеаз (α1-антитрипсин)
- Буферность (все белки)

Общий белок – это суммарная концентрация основных белковых фракций крови.

Референтные значения ***65-85 г/л.***

Нормальный уровень общего белка крови зависит от равновесия между двумя главными белковыми фракциями: альбуминами и глобулинами (иммуноглобулинами). Существенным фактором, оказывающим влияние на концентрацию общего белка и альбумина, является гидростатическое давление крови.

Основным методом, используемым в клинико-диагностических лабораториях для разделения белка на фракции, является электрофорез.

Электрофорез – это метод, в основе которого лежит процесс разделения заряженных частиц в электрическом поле. Скорость движения частиц при выполнении данного метода зависит от их заряда и молекулярной массы.

Наиболее распространенным в клинике является электрофорез на поддерживающих средах-носителях:

1. Хроматографической бумаге.
2. Ацетатцеллюлозных мембранах.
3. Гелях (агароза).

По международным правилам, первоначальная оценка результатов электрофоретического разделения должна проводиться визуально, путем сравнения с картиной нормальной сыворотки. Количественная оценка выполняется при помощи денситометра.

Результаты при этом выражаются в виде процентного содержания, а также графически (денситограмма).

На рисунке представлена нормальная протеинограмма и динситограмма сыворотки крови (Рис. 9).

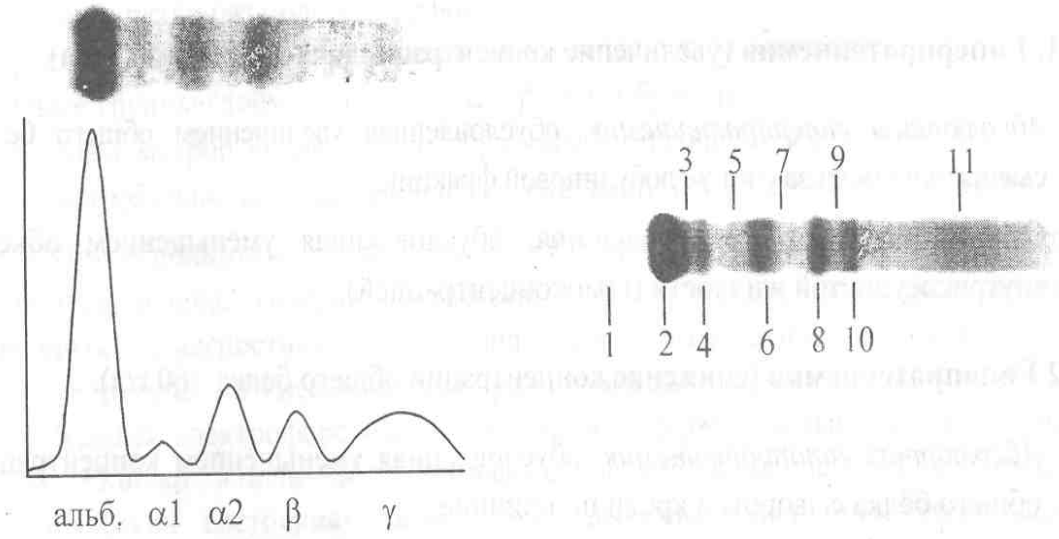


Рис. 9. Нормальная протеинограмма и денситограмма сыворотки крови

1 – преальбумин, 2 – альбумин, 3 – a-липопротеин, 4 – Gc-глобулин, 5 – a1-антитрипсин, 6 – a2-макроглобулин, 7 – гаптоглобин, 8 – b-липопротеины, 9 – трансферрин, 10 – комплемент, 11 – g-глобулины

Нарушения белкового обмена

Гипопротеинемии

Гипопротеинемий называется состояние, сопровождающееся снижением концентрации общего белка в крови ниже 65 г/л.

Гипопротеинемии можно разделить на относительные (при гипергидратации) и абсолютные (гипоальбуминемии). Опасным для жизни является снижение концентрации общего белка ***ниже 40 г/л,*** а альбумина – ***ниже 20 г/л.*** При таких концентрациях онкотическое давление очень низкое, и происходит перемещение жидкости из сосудистого русла, что приводит к отекам и выпотам в полости тела, а также к гиповолемии. При большинстве патологических состояний, приводящих к гипопротеинемии, наблюдается изменение соотношения концентраций отдельных белков плазмы ***(диспротеинемия)***.

Причинами абсолютных гипопротеинемий являются:

1. Снижение синтеза белка:

- Нарушение питания (недостаток белка в пище, квашиоркор)
- Нарушения всасывания (инфекции органов ЖКТ, муковисцидоз, целиакия)
- Болезни печени

2. Повышение экскреции белка:

- Почечные причины (гломерулонефрит, СД и др.)
- Энтеропатии с потерей белка
- Ожоги
- Экссудативные дерматозы

Отдельного внимания заслуживают состояния, сопровождающиеся повышенной экскрецией белка с мочой. В физиологических условиях с мочой за сутки выводится не более 150 мг белка. Увеличение экскреции белка носит название ***протеинурии.***

Выделяют следующие виды протеинурии:

1. По степени тяжести:

- Легкая (до 1 г/сут)
- Средняя (1-3 г/сут)
- Тяжелая (более 3 г/сут)

2. По виду выводимого белка:

- Селективная (альбумины)
- Неселективная (альбумины и глобулины)

3. По механизму развития:

- Преренальная (поступление в почки большого количества белка)
- Ренальная (клубочковая и канальцевая)
- Постренальная (воспалительные процессы в мочевыводящих путях)

4. Функциональная:

- После тяжелой физической нагрузки
- Алиментарная
- Лихорадочная
- Ортостатическая

Оценка дефицита белков плазмы

Низкий уровень общего белка и альбумина, кроме этиологического лечения, требует восполнения их дефицита, особенно, когда значения находятся ниже критических уровней.

Общее содержание белков плазмы в организме можно рассчитать по формуле:

Белок плазмы = [общ. белок плазмы (г/л)] x V x 2,5

где V – объем плазмы (5% массы тела)

Имея эти величины, можно рассчитать дефицит белка плазмы:

Недостаток белка плазмы = актуальное содержание – должное содержание белка плазмы (60 г/л)

Причины гиперпротеинемии:

1. Гипер-γ-глобулинемии:

- Поликлональные:
  - Хронические болезни печени (цирроз, хронический гепатит)
  - Аутоиммунные заболевания
- Моноклональные:
  - Миеломная болезнь
  - Макроглобулинемия Вальденстрема
  - Болезнь тяжелых цепей
  - Опухоли лимфатической системы

2. Обезвоживание.

3. Артефакты.

Моноклональные гипер-γ-глобулинемии

Отображением данного вида гаммапатий на электрофореграмме является М-градиент (четкая, насыщенная полоса на границе β- и γ-глобулинов)

Виды моноклональных компонентов:

- Синтез преимущественно легких цепей Ig (κ, λ)
- Синтез преимущественно тяжелых цепей Ig (γ, α, μ, σ, ξ)

- Синтез полноценных молекул Ig (легкие и тяжелые цепи)

Белки острой фазы воспаления (БОФ)

БОФ – это специфическая группа белков крови, уровень которых меняется (преимущественно растет) в ответ на развитие острого воспаления.

Особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. Это выгодно отличает их от других широко используемых маркеров воспаления (СОЭ, количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы).

В то же время диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, может быть весьма ограниченной.

Классификация БОФ

1. ***Главные реактанты ОФ (увеличение концентрации в 100-1000 раз в течение 6-12 ч):***
   - С-реактивный белок (СРБ)
   - Амилоидный белок А
2. ***Умеренное увеличение концентрации (в 2-5 раз) в течение 24 ч:***
   - Орозомукоид (кислый α1-гликопротеид)
   - α1-антитрипсин
   - Гаптоглобин
   - Фибриноген
3. ***Незначительное увеличение концентрации (на 20-60%) в течение 48 ч***
   - Церулоплазмин
   - Белки системы комплимента
4. ***Нейтральные реактанты ОФ***
   - Иммуноглобулины G, A и M
   - α2 -макроглобулин
5. ***«Негативные» реактанты ОФ, уровень может снижаться в течение 12-18 ч***
   - Альбумин
   - Трансферрин

Наиболее востребованным белком ОФ в клинике является С-реактивный белок:

- В норме его концентрация составляет 0-10 мг/л
- Его название происходит от способности связываться с С-полисахаридом клеточной стенки Pneumococcus pneumoniae
- Уровень СРБ в сыворотке возрастает весьма значительно до значений, 100-кратно превышающих норму при бактериальных инфекциях, обширных повреждениях, ожогах, опухолевых заболеваниях, некрозах
- Рост концентрации происходит быстро, в течение 24-48 часов, в некоторых случаях может опережать клинические проявления
- СРБ может обуславливать появление дополнительной полосы на электрофореграмме между фракциями β- и γ, которая часто ошибочно интерпретируется как моноклональный белок

ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

Энзимодиагностика является одной из областей энзимологии и в настоящее время развивается по двум путям: первый – это использование ферментов в качестве реагентов для количественного определения нормальных или патологических химических веществ в сыворотке крови, моче, желудочном соке и др.; второй путь - количественное определение самих ферментов в биологических жидкостях при патологии.

Ферменты сыворотки крови можно разделить на 3 группы:

1. ***Клеточные ферменты*** поступают в кровь из органов и тканей. Уровень их сывороточной активности зависит от содержания энзимов в тканях, молекулярной массы. Клеточные ферменты принято делить на неспецифические и органоспецифические.
2. ***Секреторные ферменты*** синтезируются клетками, поступают в кровь и выполняют специфические функции в кровяном русле, поэтому их называют собственно ферментами крови. Это ферменты свертывающей системы и фибринолиза, каллекриин-кининовой системы, холинэстераза и др.
3. ***Экскреторные ферменты*** образуются пищеварительными железами и из их секретов поступают в кровь (амилаза, липаза и др.).

Процессы синтеза, функционирования и распада ферментов идут непрерывно и одновременно обеспечивают определенный уровень их активности в тканях. Поскольку ферменты локализуются в различных клеточных компартментах, таких как цитозоль, лизосомы, клеточная мембрана или митохондрии, то появление определенной группы ферментов может свидетельствовать о степени и тяжести повреждения клеток.

Ниже приводится информация о некоторых ферментах, используемых в клинической медицине для диагностики и оценки эффективности лечения отдельных патологий.

Альфа-амилаза

Высокая активность фермента обнаруживается в печени, скелетных мышцах, в микроворсинках энтероцитов, слезной жидкости, секрете молочных желез.

Наиболее богаты амилазой поджелудочная и слюнные железы.

Плазма крови человека содержит альфа-амилазу двух типов: панкреатическую (Р-тип), вырабатываемую поджелудочной железой, и слюнную (S-тип), продуцируемую слюнными железами. В физиологических условиях амилаза сыворотки крови состоит на 40% из панкреатической амилазы и на 60% из слюнной.

Определение активности альфа-амилазы имеет большое значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Повышение активности альфа-амилазы в сыворотке крови в 2 и более раз должно расцениваться как симптом поражения данного органа.

При остром панкреатите активность амилазы крови и мочи увеличивается в 10–30 раз. Гиперамилаземия наступает в начале заболевания (уже через 4–6 ч), достигает максимума через 12–24 ч, затем быстро снижается и приходит к норме на 2–6-й день.

Патогенетически гиперамилаземия развивается в результате блокады отечной интерстициальной тканью выводных протоков поджелудочной железы, что характерно для жирового панкреонекроза. При геморрагическом панкреонекрозе отмечают резкое повышение активности альфа-амилазы в крови с последующим быстрым ее снижением, что отражает прогрессирование некроза в поджелудочной железе.

Аминотрансферазы (АлАТ и АсАТ)

Аминотрансферазы катализируют процессы трансаминирования, они распределены по всем органам и тканям.

АсАТ в высоких концентрациях присутствует в клетках сердечной и скелетных мышц, печени, почках, поджелудочной железе и эритроцитах.

Поражение любого из этих органов и тканей может привести к существенному повышению АсАТ в сыворотке крови. Наиболее резкие изменения активности АсАТ наблюдаются при поражении сердечной мышцы. Так, при инфаркте миокарда ак-

тивность АсАТ в сыворотке крови может повышаться в 4–5 раз. Повышение активности АсАТ характерно также для печеночных патологий.

Так, значительное повышение активности фермента имеет место при остром вирусном и токсических гепатитах. Умеренное повышение может иметь место при циррозе печени (в 2–3 раза), механической желтухе, метастазах опухоли в печень. Снижение активности АсАТ имеет место при недостаточности пиридоксина (витамина В6), при почечной недостаточности, беременности.

АлАТ в высоких концентрациях присутствует в клетках печени и в меньшей степени в скелетных мышцах, почках и сердце. Повышение активности АлАТ наиболее часто отмечается при острых заболеваниях печени и желчных путей. Активность АлАТ резко повышается у больных острыми вирусными гепатитами в ранние сроки болезни: приблизительно у 50% больных она увеличивается за 5 дней до появления желтухи и гепатомегалии, у 90% больных – за 2 дня до появления этих симптомов. Отношение АсАТ/АлАТ называется коэффициентом де Ритиса. В норме он составляет 1-1,3, при заболеваниях печени – ниже этой величины, а при заболеваниях сердца – выше. В дифференциально-диагностическом отношении имеет значение то, что при алкогольных поражения печени, в противоположность вирусным, характерно преимущественное повышение активности АсАТ и коэффициента де Ритиса более 2. Значение данного коэффициента выше нормы часто наблюдается при обтурационных желтухах, холециститах, циррозах.

Щелочная фосфатаза (ЩФ)

Фермент широко распространен в тканях человека, особенно в слизистой оболочке кишечника, остеобластах, стенках желчных протоков печени, плаценте и лактирующей молочной железе. Фермент расположен на клеточной мембране и принимает участие в транспорте фосфора.

В сыворотке крови определяют несколько изоферментов ЩФ:

1. Костная ЩФ. В кости ЩФ секретируется остеобластами. Предполагают, что она участвует в созревании матрикса и его минерализации. Значительное увеличение ее активности в сыво-

ротке крови наблюдается при повышенной деятельности остеобластов: росте костей, возобновлении движений после длительного постельного режима, переломах, деформирующем остите, рахите.

2. Печеночная ЩФ. Представлена двумя изоферментами. Первый повышается в сыворотке крови при застое в печени и сниженной элиминации фермента с желчью, его повышение происходит также во второй половине беременности. Это основной фермент при патологии гепатобилиарного тракта. Второй изофермент повышается при гепатоцеллюлярной патологии – вирусные гепатиты, желтая дистрофия печени, циррозы.

Повышение активности ЩФ наблюдается у 20% больных первичным раком печени и при метастазах в печень.

3. Кишечная ЩФ. Синтезируется энтероцитами, поступает в просвет тонкого кишечника и частично всасывается в кровь. Вклад ее в общую активность ЩФ невелик. Ее активность может быть увеличена у лиц с I или III группой крови, особенно после приема пищи, при заболеваниях кишечника, сопровождающихся диареей.

4. Плацентарная ЩФ. Появляется в сыворотке крови при беременности. Самое большое ее содержание отмечается в третьем триместре. Низкая активность ЩФ у беременных говорит о недостаточности развития плаценты.

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)

Тест по определению активности ГГТП в последнее время приобретает все большее значение в диагностике заболеваний печени и гепато-билиарного тракта, т. к. отличается большей чувствительностью, чем применяемые с этой целью другие исследования.

Наиболее высокая активность ГГТП обнаружена в почках. Содержание ГГТП в сыворотке крови здорового человека обычно незначительно и связано с ее экскрецией из клеток печени, где активность фермента в 200–500 раз выше. Кроме того, ГГТП содержится в клетках поджелудочной железы. Незначительная активность фермента регистрируется в кишечнике, мозге, сердце, селезенке, простате и скелетных мышцах.

Активность ГГТП в сыворотке крови повышается при любых патологиях печени и желчных путей, и, напротив, при нормальной активности фермента вероятность заболевания печени очень мала. Существенное увеличение активности ГГТП наблюдается при холестазе, и лишь незначительное – при повреждении паренхимы печени (некрозе гепатоцитов). Активность ГГТП возрастает на ранних сроках заболеваний и удерживается на повышенных уровнях длительное время.

Определение активности ГГТП используется для диагностики алкогольного поражения печени, а также для контроля лечения алкоголизма. Алкоголь усиливает продукцию ГГТП в печени и способствует ее выходу из клеточных мембран, что приводит к повышению активности фермента в сыворотке крови даже при отсутствии патологии печени.

Новой областью применения данного теста является лабораторная диагностика заболеваний почек. Показано, что при пиелонефрите, гломерулонефрите, почечнокаменной болезни активность ГГТП в моче больных существенно возрастает. Определение активности фермента в моче позволяет диагностировать начальные стадии патологии почек, сопровождающиеся поражением проксимальных канальцев.

Креатинкиназа (КК)

КК является димером, состоящим из двух субъединиц: В (от brain) – мозговая и М (от muscle) – мышечная.
Фермент существует в виде трех изоферментов:

- КК-ВВ (КК-1) – мозговой
- КК–МВ (КК-2) – сердечный
- КК-ММ (КК-3) – мышечный

КК-ВВ присутствует в значительных количествах в мозге, простате, желудке, легких, мочевом пузыре, уретре, плаценте, щитовидной железе. КК-МВ в основном находится в сердечной мышце (25–46% от общей активности КК кардиомиоцита) и в небольшом количестве в скелетных мышцах (менее 5% общей активности). КК-ММ присутствует в основном в клетках скелетных и сердечной мыщц. Активность КК-ММ в сыворотке составляет 94–96% от общей активности КК, КК-МВ – 4–6%, КК-ВВ – следы или не определяется.

Общая активность КК повышается при многих заболеваниях: травмы, операции, инфаркт миокарда, уменьшение кровоснабжения мышц, миопатии, дерматомиозит, мышечные дистрофии, миокардиты, отравления, сопровождающиеся комой, гипотиреоз, инфекционные заболевания.

Активность КК (КК-МВ) является достоверным маркером инфаркта миокарда, начиная с 6-12 ч после начала болевого приступа. Максимальный уровень ее достигается в течение 24 ч, и даже при обширном инфаркте активность КК может возвратиться к норме в течение последующих 3 суток. Относительное повышение активности КК при инфаркте миокарда выше, чем других ферментов. Наиболее информативно исследование активности КК в динамике – каждые 4–6 ч в течение суток.

Активность КК-ММ увеличивается в сыворотке при тех же состояниях, что и общая КК.

КК-ВВ в сыворотке крови незначительно повышается при некоторых формах рака (легкого, кишечника, мочевого пузыря, предстательной железы), травме сердечной мышцы, заболеваниях соединительной ткани. При родах КК-ВВ может увеличиваться в сыворотке до 6 раз (источником являются матка и плацента). У новорожденных активность КК-ВВ увеличивается при родовой травме мозга.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

Лактатдегидрогеназа катализирует обратимое восстановление пирувата до лактата. ЛДГ состоит из двух субъединиц – М (muscle) – мышечная и Н (heart) – сердечная. В сыворотке присутствуют 5 изоферментов, различающихся составом субъединиц. В порядке снижения их электорофоретической подвижности их обозначают как ЛДГ-1 ($Н_4$), ЛДГ-2 ($Н_3М_1$), ЛДГ-3 ($Н_2М_2$), ЛДГ-4 ($Н_1М_3$), ЛДГ-5 ($М_4$).

ЛДГ присутствует во всех клетках организма, это цитозольный фермент. В печени, сердце, почках, скелетной мышце и эритроцитах активность ЛДГ более чем в 500 раз выше, чем в сыворотке. Повышение активности фермента имеет место при некрозе тканей, особенно при остром повреждении миокарда, эритроцитов, почек, скелетных мышц, печени, легких и кожи. Значи-

тельное повышение сопровождает гемолитические анемии, связанные с дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты.

Нормальное соотношение изоферментов ЛДГ в сыворотке составляет: ЛДГ-1 – 15–30 %; ЛДГ-2 – 22–50 %; ЛДГ-3 – 15–30 %; ЛДГ-4 – 0–15 %; ЛДГ-5 – 0–15 %.

При диагностике инфаркта миокарда увеличение активности ЛДГ является достоверным тестом в сроки от 12 до 32 часов после болевого приступа. Она остается повышенной в течение 8–14 дней. У части больных наблюдается корреляция между уровнем ЛДГ и обширностью инфаркта. В некоторых случаях дополнительную информацию дает коэффициент ЛДГ1/ЛДГ2, который в норме составляет до 0,75. При остром инфаркте миокарда он становится выше 1,0 и возвращается к норме через 2–3 недели. Повышение ЛДГ-1 отмечается также при опухолях репродуктивных органов (тератома, семинома яичка).

ЛДГ-2, ЛДГ-3 и ЛДГ-4 обладают промежуточными свойствами. Активность этих изоферментов повышается при массивном разрушении тромбоцитов (эмболия легочной артерии, массивные гемотрансфузии) и вовлечении в патологический процесс лимфатической системы. При нелимфоцитарных лейкозах увеличивается активность ЛДГ-3 и ЛДГ-4. Увеличение ЛДГ-3 иногда наблюдается при острых панкреатитах. Активность ЛДГ-4 возрастает при поражении печени вирусного, токсического или травматического характера и обострении хронических гепатитов, в активную фазу ревматизма, при кардиосклерозе с нарушением гемодинамики, остром нефрите.

Наибольшее содержание ЛДГ-5 характерно для скелетных мышц, печени, кожи, слизистых оболочек, а также клеток некоторых злокачественных опухолей. Значительное увеличение содержания ЛДГ-5 отмечается при травмах, воспалительных и дегенеративных заболеваниях мышц и многих болезнях печени (гепатиты, циррозы и др.). Онкологические заболевания (например, лимфолейкозы) могут также сопровождаться увеличением ЛДГ-5.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Одним из наиболее распространенных показателей, используемых для оценки углеводного обмена, является уровень глюкозы.

Референтные значения глюкозы (ВОЗ, 1999г.)

- Цельная кровь – ***3,3-5,5 ммоль/л***
- Плазма (сыворотка) – ***4,0-6,1 ммоль/л***
- Ликвор – ***60 % от уровня плазмы***
- Моча – ***не определяется распространенными методами***

Чаще всего глюкозу с диагностической целью определяют в крови. Факторами, которые оказывают влияние на уровень гликемии, являются:

1. Вид крови, используемый для исследования (цельная или плазма, капиллярная или венозная). В капиллярной крови уровень гликемии на 10-15% выше, чем в венозной.
2. При определении уровня глюкозы в цельной крови необходимо учитывать величину гематокрита (Ht). При Ht менее 35% уровень гликемии будет несколько завышен, а при Ht более 55% – занижен.
3. У лиц старше 60-летнего возраста каждые десять лет уровень глюкозы в крови растет на 0,56 ммоль/л.
4. Прием лекарственных препаратов (гормональных) оказывает влияние как на метаболизм глюкозы в организме, так и на ее уровень в крови.

Основными нарушениями углеводного обмена являются гипо- и гипергликемии (табл. 13-14).

Таблица 13. Причины гипогликемий

Реактивная гипогликемия	• Вызванная приемом лекарств: инсулин, прты сульфонилмочевины • После приема пищи: алиментарная, идиопатическая • Вызванная алкоголем • Наследственные нарушения обмена веществ
Гипогликемия голодания	• Заболевания печени, почек • Эндокринная патология • Гиперинсулизм (инсулинома)

Таблица 14. Диагностика гипогликемий

Клинические признаки	• Острые: усталость, чувство голода, головокружение, затуманенное зрение и др. • Хронические (нейрогипогликемия): изменения личности, потеря памяти, психозы
Лабораторные данные (определение гликемии)	Симптомы нейрогипогликемии появляются: • У взросл. - < 2,2 ммоль/л • У новорожд. - < 1,5 ммоль/л
Введение глюкозы	Купирование симптомов

Гипергликемии
Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

Классификация СД (ВОЗ, 1999):

Сахарный диабет типа 1	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
Сахарный диабет типа 2	С преимущественной инсулинрезистентностью и относительной инсулиновой недостаточ ностью или с преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинрезистентностью или без нее
Другие типы СД	Генетические дефекты функции β-клеток Болезни экзокринной части pancreas Эндокринопатии Диабет, индуцированный лекарствами Инфекции
Гестационный СД	Возникает во время беременности

Таблица 15. Отличия СД I И II типа

ПРИЗНАКИ	СД I ТИПА	СД II ТИПА
Возраст начала	До 30 лет	После 40 лет
Инсулиновая недостаточность	Абсолютная	Относительная
Масса тела	Дефицит	Избыток
Начало болезни	Острое	Постепенное
Кетоацидоз	Выражен	Не характерен
Течение	Лабильное	Стабильное

Лабораторные критерии постановки диагноза СД (ВОЗ, 1999):

- **Гипергликемия натощак:**

Цельная кровь - ***≥ 6,1 ммоль/л***
Плазма (сыворотка) - ***≥ 7,0 ммоль/л***

- **Через два часа после нагрузки глюкозой (ПГТТ):**

Цельная венозная кровь - ***≥ 10,0 ммоль/л***
Цельная капиллярная кровь - ***≥ 11,1 ммоль/л***
Плазма (сыворотка) - ***≥ 11,1 ммоль/л***

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)

Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. При этом гликемия определяется перед и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой.

Методика выполнения ПГТТ:

Нагрузка глюкозой соответствует:

- для взрослых – 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды, выпить за 3-5 мин.

- для детей – 1,75 г глюкозы на кг массы тела (но не более 75 г), выпить за 3-5 мин.

Нарушенная толерантность к глюкозе (ВОЗ, 1999г.)

Через два часа после нагрузки глюкозой (ПГТТ):

- Цельная венозная кровь – ***6,7-10,0 ммоль/л***
- Цельная капилл. кровь – ***7,8-11,1 ммоль/л***
- Плазма (сыворотка) – ***7,8-11,1 ммоль/л***

Нарушенная гликемия натощак (ВОЗ, 1999г.)

- Цельная венозная кровь – ***5,6-6,1 ммоль/л***
- Цельная капилл. кровь – ***5,6-6,1 ммоль/л***
- Плазма (сыворотка) – ***6,1-7,0 ммоль/л***

Понятия и определения, используемые при оценке гликемии

- ***Гликемия натощак*** – уровень глюкозы крови утром перед завтраком после предварительного голодания в течение > 8 ч
- ***Постпрандиальная гликемия*** – уровень глюкозы крови через 2 часа после приема пищи
- ***Гликемический профиль*** – исследование уровня глюкозы в течение суток через 3-4 ч
- ***Случайно выявленная гипергликемия*** – гипергликемия, выявленная в любое время дня вне зависимости от приема пищи

Таблица 16. Мониторинг СД

ПОКАЗАТЕЛЬ	ЧАСТОТА ОБСЛЕДОВАНИЯ	
	СД I ТИПА	СД II ТИПА
Самоконтроль гликемии	При декомпенсации – ежедневно	При декомпенсации – ежедневно
HbA1c	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.
Микроальбуминурия (МАУ)	1 раз в год ч/з 5 лет от начала заболевания	Ежегодно, 2 раза в год
ОАК, ОАМ, БАК	1 раз в год	1 раз в год

Контроль АД, ЭКГ	При каждом посещении врача	При каждом посещении врача
Осмотр стоп	При каждом посещении врача	При каждом посещении врача
Консультации офтальмолога, невропатолога, Кардиолога	1 раз в год ч/з 5 лет от начала заболевания	1 раз в год ч/з 5 лет от начала заболевания

Таблица 17. Показатели липидного обмена при СД I и II типа (European Diabetes Policy Group, 1998)

Показатель (ммоль/л)	**Риск сердечно-сосудистых заболеваний**		
	Низкий	**Умеренный**	**Высокий**
ОБЩИЙ ХОЛЕСТЕРИН	< 4,8	4,8-6,0	> 6,0
ХОЛЕСТЕРИН ЛПВП	> 1,2	1,2-1,0	< 1,0
ХОЛЕСТЕРИН ЛПНП	< 3,0	3,0-4,0	> 4,0
ТГ	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2

Осложнения СД

- **Ранние:**
  1. Диабетический кетоацидоз.
  2. Комы: кетоацидотическая, лактацидотическая, гиперосмолярная некетонная, гипогликемическая.

- **Поздние:**
  1. Микроангиопатии: нейропатия, нефропатия, ретинопатия.
  2. Макроангиопатии: ИБС, цереброваскулярные заболевания, периферические ангиопатии.

Ранние осложнения СД
Диабетический кетоацидоз

Основная причина – *абсолютная инсулиновая недостаточность.*

Таблица 18. Диагностика диабетического кетоацидоза

Клинические данные	Клинические признаки СД + запах ацетона в выдыхаемом воздухе
Общий анализ мочи	Глюкозурия Кетонурия
Биохимический анализ крови	Гипергликемия Гиперкетонемия
КОС	Метаболический ацидоз с увеличенным АП

Таблица 19. Контроль лечения диабетического кетоацидоза

Гликемия	1 раз в ч до снижения до 14 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч
Анализ мочи на ацетон	1 раз в сутки
Общий анализ крови и мочи	Исходно
Биохимический анализ крови	Исходно
КОС	1-2 раза в сутки
Диурез	Почасовой контроль

Гиперосмолярная некетонная кома

Основная причина – относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация

Таблица 20. Диагностика гиперосмолярной некетонной комы

Клинические данные	Признаки СД
Биохимический анализ крови	Гипергликемия (> 50 ммоль/л) Отсутствие кетонемии и ацидоза Гипернатриемия
Осмоляльность плазмы	Повышена
Общ. анализ мочи	Глюкозурия

Поздние осложнения СД
Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение сосудов почек при сахарном диабете, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН).

Стадии:

- Микроальбуминурии
- Протеинурии (> 0,5 г/сут)
- ХПН

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Общий анализ мочи

Анализ мочи является одним из наиболее распространенных исследований, используемых в клинической практике. Рутинный анализ мочи определяется Национальным Комитетом по Клинико-лабораторным Стандартам (NCCLS) как исследование мочи с использованием общепринятых методик, обеспечивающих быстрый, надежный и недорогостоящий анализ. Хотя в разных лабораториях состав рутинного анализа может варьировать, однако обычно он включает проведение физико-химических исследований с определением цвета, прозрачности и удельного веса, проведение полуколичественных химических анализов с использованием индикаторных полосок, которыми являются пластиковые полоски с фиксированными химически импрегнированными областями пористого материала. Нанесенные химические вещества могут реагировать с различными компонентами мочи. После окончания химического анализа моча центрифугируется, и концентрат используется для микроскопического исследования, для количественного определения цилиндров, клеток, волокон.

Общий анализ мочи включает в себя следующие исследования:

1. Макроскопическое исследование (цвет, прозрачность).
2. Оценка физико-химических свойств.
3. Микроскопия осадка.

Цели общего анализа мочи

1. Диагностика заболеваний.
2. Мониторинг развития заболевания.
3. Мониторинг специфической терапии.
4. Скриниг среди групп населения на наличие врожденной, наследственной патологии или бессимптомно текущих заболеваний.

Сбор образцов

Референтным биологическим материалом для выполнения общего анализа мочи является первая утренняя порция мочи из средней струи. Мочу собирают в специальные чистые и сухие

емкости, при необходимости (если предполагается посев мочи на среды с целью выявления возбудителя) используют стерильные емкости. Оптимальный объем мочи, который следует доставлять в лабораторию – 50 мл, минимально допустимый объем мочи, в котором имеет смысл проводить микроскопию осадка – 12 мл. Время от момента сбора мочи до момента ее исследования не должно быть больше 2-х часов.

Макроскопическое исследование мочи

Цвет и прозрачность.

При определении цвета мочи следует использовать адекватный источник освещения и рассматривать образец на белом фоне.

Нормальная моча обычно прозрачна, слегка желтая, желтая, или янтарная. Интенсивность желтого цвета в нормальной моче изменяется со степенью концентрации мочи.

Оранжевый цвет мочи может вызываться присутствием желчных пигментов. Билирубин может окисляться в биливердин и окрашивать мочу в зеленый цвет. Красный цвет мочи может быть обусловлен присутствием эритроцитов, гемоглобина или миоглобина. В этом случае полосочный экспресс-тест на кровь в моче даст положительную реакцию. Порфирины могут также в редких случаях окрашивать мочу в красный цвет.

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, pH 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.

Оценка физико-химических свойств мочи

Данное исследование общего анализа мочи состоит из двух этапов:

1. Проведение анализа при помощи полосочных экспресс тест-систем (Табл. 21).
2. Подтверждение выявленной на этапе полоски патологии референтным или количественным методом исследования.

Удельный вес

Удельный вес (относительная плотность) отражает вес определенного объема мочи, соотнесенный к аналогичному объему воды. Удельный вес растет при увеличении концентрации растворенных в моче веществ. В норме главными составляющими, которые определяют удельный вес мочи, являются ионы натрия и хлора, а также мочевина и креатинин. В патологических ситуациях присутствие в моче глюкозы, кетоновых тел, белка может влиять на удельный вес мочи. Нормальный уровень удельного веса у человека зависит от питьевого режима и может варьировать в диапазоне от 1003 до 1040. Удельный вес утренней порции мочи при сохраненной способности почек к концентрации должен быть более 1020.

Высокий удельный вес наблюдается при сахарном диабете, когда в моче присутствует большое количество глюкозы. Моча с высоким удельным весом выделяется и при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона. Выраженная протеинурия также является серьезной причиной повышения удельного веса мочи более 1015.

Нарушение концентрационной способности почек, и как следствие, выделение мочи с низким удельным весом может быть обусловлено как патологией самих почек (некроз канальцев, тубулопатии), так и нарушением секреции антидиуретического гормона (несахарный диабет). При почечной недостаточности выделяется моча стабильной плотности ≈ 1,010, которая соответствует плотности первичного фильтрата. Моча с низким удельным весом может выделяться и при приеме диуретиков, а также у людей, находящихся на низкобелковой диете.

pH

В обычных условиях моча слабо кислая pH 4,8 - 7,5 (в среднем 6,0). Выделение кислой мочи может встречаться у больных с метаболическим ацидозом. Выделение мочи с уровнем pH более 5,5 на фоне метаболического ацидоза с нормальным анионным промежутком может свидетельствовать о дистальном тубулярном ацидозе. Щелочная моча наблюдается у больных с метаболическим алкалозом, в этом случае в организме задерживаются H^+ и выводятся основания. При инфекциях мочевого тракта, микроорганизмы в моче могут превращать мочевину в аммиак, при этом pH мочи увеличивается. В щелочной моче может происхо-

дить разрушение эритроцитов и цилиндров, особенно при низких значениях удельного веса мочи. К тому же, определение pH полезно при идентификации кристаллов при микроскопическом анализе, а также для определения тактики лечебных мероприятий.

Белок

Гломерулярная мембрана почечных клубочков имеет избирательную проницательную способность для белков плазмы, которая зависит от молекулярной массы и концентрации отдельных белков. За сутки с мочой выделяется до 150 мг белка. В моче также могут обнаруживаться белки из влагалища, простаты, семенной жидкости.

Для скрининговой оценки протеинурии используют полосочный тест. При интерпретации результатов этого теста следует учитывать тот факт, что метод, который реализован в полосочной тест-системе, чувствителен, главным образом, к альбумину и не выявляет патологические белки типа белка Бенс-Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов), а также гамма-глобулины.

Наиболее распространенным в лабораториях методом количественной оценки протеинурии является сульфосалициловый тест с последующей турбидиметрической детекцией. Этот метод позволяет выявлять уровень белка в концентрации более 200 мг/л.

Микроальбуминурия

С использованием иммунохимических методов стало возможным определение низких концентраций альбумина (< 200 мг/л), что имеет значение в мониторинге развития сосудистых осложнений сахарного диабета.

Термин «микроальбуминурия» определяется как экскреция альбумина с мочой в количестве от 30 до 300 мг/24 часа или 20 – 200 мкг альбумина/мин или 2,8 – 28 мкг/ммоль креатинина. Микроальбуминурия является наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии). Диабетическая нефропатия в настоящее время является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Частота развития диабетической нефропатии колеблется от 40 до 50% у больных диабетом 1 типа и от 15 до 30% у больных диабетом 2 типа.

Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии свидетельствует о скором развитии (в течение ближайших 5-7 лет) выраженной стадии диабетической нефропатии.

Глюкоза

Глюкозурия определяется как наличие в моче глюкозы в концентрации, обнаруживаемой рутинными скрининговыми полуколичественными тестами.

Клетки проксимальных отделов почечных канальцев реабсорбируют основную массу глюкозы из клубочкового фильтрата. Глюкозурия развивается только в тех случаях, когда содержание глюкозы в клубочковом фильтрате значительно превосходит реабсорбционную мощность почечных канальцев. Такая ситуация может возникнуть, в следующих случаях:

1. Концентрация глюкозы в плазме крови и в клубочковом фильтрате превышает 10 ммоль/л (почечный порог), что значительно превосходит реабсорбционную мощность здоровых почечных канальцев.
2. Способность почечных канальцев к реабсорбции снижена, что приводит к глюкозурии при уровнях гликемии ниже почечного порога (почечная глюкозурия).

Использование полосочного анализатора позволяет полуколичественно оценить уровень глюкозы в моче. Результат может выражаться следующим образом: отрицательный, 6 - 15 ммоль/л, 15-30 ммоль/л, 30-100 ммоль, более 100 ммоль/л.

Кетоновые тела

Кетоновые тела являются продуктом катаболизма свободных жирных кислот и включают в себя ацетоацетат, ацетон и β-гидроксибутират. У здоровых людей кетоновые тела присутствуют в крови и моче в очень низких концентрациях (уровень кетонемии обычно < 0,5 ммоль/л). Увеличение уровня кетоновых тел у больного с сахарным диабетом или без предшествующего диабета, но на фоне гипергликемии (сахарный диабет может дебютировать в виде кетоацидоза) свидетельствует в пользу развития диабетического кетоацидоза (ДКА).

Определение уровня кетоновых тел в моче и крови широко применяется в ведении пациентов с сахарным диабетом для диагностики и оценки лечения (ДКА).

При высокой степени концентрации мочи или при применении некоторых лекарственных препаратов (например, блокаторы ангиотензинпревращающего фермента) могут быть получены ложноположительные результаты при определении кетонурии.

Гемоглобин (гематурия)

Гематурия определяется как обнаружение 3 и более эритроцитов в поле зрения при микроскопическом анализе осадка, по крайней мере, в двух из трех образцов мочи пациента.

Полосочный тест на кровь в моче может быть положительный в следующих случаях: гемоглобинурия (внутрисосудистый гемолиз), миоглобинурия (разрушение мышечной ткани вследствие травмы, при тяжелой физической нагрузке, судорогах, коме, и различных миопатиях), эритроцитурия (повреждение гломерулярного аппарата почки, кровотечение из мочевыводящего тракта).

Гломерулярная гематурия является следствием патологии почечного клубочка и часто сопровождается протеинурией и появлением эритроцитарных канальцевых цилиндров. При микроскопии осадка выявляются эритроциты с измененной морфологией (дисморфичные эритроциты). При этом следует помнить, что в 20% случаев гломерулонефриты могут проявляться только гематурией.

Причиной постренальной гематурии является кровотечение из мочевыводящего тракта вследствие опухоли, травмы (например, мочевым камнем), инфекции. Основной причиной массивной постренальной гематурии являются онкологические заболевания мочевыводящего тракта.

Билирубин

Нормальная моча содержит минимальное количество конъюгированного билирубина (7 - 20 мкг/л), не выявляемое качественными методами.

Билирубин быстро разрушается в моче и должен быть измерен в течение нескольких часов. Определяется билирубин при помощи индикаторной тест-полоски, изменяющей цвет в зависимости от его концентрации. Тест является специфичным для конъюгированного билирубина. Наличие билирубина в моче оценивается качественно – результат положительный или отрицательный.

Уробилиноген

Уробилиногеновые тела являются производными билирубина. Известно несколько уробилиногеновых (уробилиноген, стеркобилиноген) и уробилиновых тел (уробилин, стеркобилин). Уробилиногены - бесцветные вещества, уробилины окрашены, имеют желтовато-коричневый цвет. Аналитически различить уробилиноген и стеркобилиноген весьма трудно, поэтому термин "уробилиноген" объединяет оба эти вещества. Концентрация 17 мкмоль/л (т.е. 1 мг на 100 мл) принимается за верхний предел физиологической концентрации уробилиногена в моче. Выделение уробилиногеновых тел в количествах выше нормы называется уробилиногенурией, она характерна для гемолитических состояний, поражений паренхимы печени и кишечной патологии.

При кишечных заболеваниях происходит усиленная реабсорбция стеркобилиногена слизистой толстой кишки, в результате повышается его содержание в моче. Этот тип стеркобилиногенурии чаще наблюдается у детей (колиты, запор, кишечная непроходимость).

Уровень уробилиногена в моче увеличивается также при, циррозе печени с портальной гипертензией, тромбозе портальной вены и т.д. Если у больного отсутствуют гемолиз и заболевания кишечника, уробилиногенурия является признаком повреждения паренхимы печени, она считается одной из чувствительных проб функционального исследования печени. При опухоли печени, абсцессе, эхинококкозе уробилиногенурия наблюдается только в период генерализации, когда патологический процесс захватывает большую часть органа, нарушая функцию печени.

Лейкоциты

В моче обычно содержатся нейтрофилы. При низкой осмоляльности и щелочной реакции (pH 8,0 - 9,0) лейкоциты увеличиваются в размерах, разбухают, в цитоплазме обнаруживается броуновское движение нейтрофильных гранул. При длительном нахождении в моче, содержащей бактерии, нейтрофилы разрушаются. В норме в 1 мкл утренней порции мочи содержится до 4 лейкоцитов. При ориентировочном изучении осадка мочи у мужчин в норме обнаруживается 0-2, у женщин до 4-6 лейкоцитов в поле зрения. Дифференциацию лейкоцитов в окрашенных препаратах мочи проводят при помощи микроскопии, выражая количество разных форм в процентах.

Пиурия (лейкоцитурия) является наиболее характерным симптомом инфекционно-воспалительного процесса в почках и мочевых путях. Для хронических и неинфекционных воспалений характерна лейкоцитурия более чем бактериурия, которая в этих случаях нехарактерна. Лейкоцитурия чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин, это связано с большим числом заболеваний мочевого тракта и высокой вероятностью загрязнения мочи лейкоцитами вагинального секрета.

Лейкоцитурия и бактериурия характерны для острого и хронического пиелонефрита. Особо это важно при диагностике хронического пиелонефрита, который протекает часто без выраженных клинических признаков. Лейкоцитурия – основной симптом воспалительных заболеваний мочевых путей (пиелит, цистит, уретрит). Она возможна при врожденных и приобретенных нарушениях оттока мочи, в том числе при структурных аномалиях и мочекаменной болезни.

Лимфоцитурия характерна для заболеваний почек иммунного генеза: хронический гломерулонефрит, волчаночный нефрит, поздняя стадия хронического лимфолейкоза. Эозинофилы появляются в моче при хроническом пиелонефрите туберкулезного генеза, пиелонефрите, цистите, уретрите аллергической этиологии.

Нитриты

В норме человек экскретирует небольшое количество нитратов, которые превращаются в нитриты некоторыми видами бактерий. Индикаторными методами обнаруживают присутствие нитритов в моче. Образование нитратов в организме человека связано с потреблением овощной пищи, что должно учитываться при определении.

Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Salmonella обладают выраженной способностью к продукции нитритов. Enterococcus, Stafilococcus Psevdomonas только ограниченной способностью. Другие микроорганизмы не обеспечивают это превращение.

При исследовании мочи на нитриты необходимо соблюдать следующие правила:

– Исследовать первую утреннюю порцию мочи, так как для того, чтобы бактерии восстановили NO_3 в NO_2 необходимо продолжительное время нахождения мочи в мочевом пузыре.

– Пациент должен съесть накануне достаточное количество овощей (шпинат, капуста, морковь).
– Отменить антибактериальную терапию или прервать ее, по крайней мере, за 3 дня до проведения теста.

Микроскопическое исследование осадка мочи

Микроскопия осадка является обязательным элементом общего анализа мочи. Данный вид исследования включает в себя:
1. Пробоподготовку – центрифугирование образца мочи в течение определенного времени, отделение супернатанта, растворение полученного осадка в 1 мл мочи.
2. Собственно микроскопическое исследование.

Осадок мочи традиционно классифицируют на:
– Организованный: клетки (эритроциты, лейкоциты, эпителий), цилиндры, возбудители (бактерии, грибы, простейшие, яйца гельминтов и т.п.).
– Неорганизованный осадок включает в себя соли и кристаллы.

Таблица 21. Общая характеристика полосочных тест - систем

Тест	Принцип	Лимит детекции	Интерпретационные особенности	Клиническое значение
Относит. плотность	Различное значение рК полиэлектролитов	1.000-1.030	Высокие значения pH мочи занижает, а умеренная протеинурия (0,1-0,6 г/л) завышает результаты.	Низкие значение или уменьшение концентрирующей емкости свидетельствует о нарушении функции канальцев.
pH	Двойная индикаторная система	5-8,5	При избытке мочи реагент из белковой области может попадать на область pH и давать заниженные значения pH.	Щелочная моча наблюдается при воспалительных заболеваниях, резко щелочная – при длительном стоянии мочи при комнатной температуре.
Белок	Влияние белка на окраску pH-индикатора	15-30 мг/дл	При высоких значениях pH уровень белка может быть завышенным. Реагент чувствительный к альбуминам, поэтому отрицательный результат не исключает наличия глобулинов и др. белков.	Интерпретация: 1+= 30 мг/дл, 2+= 100 мг/дл, 3+= 300 мг/дл, 4+=>2000 мг/дл.
Глюкоза	Энзиматический метод	4 мМ/л	Тест высокоспецифичен для глюкозы. Завышенные результаты наблюдаются при концентрации аскорбиновой кислоты более 50 мг/дл или ацетоацетата > 50 мг/дл.	Интерпретация: Следы = 5,55 мМ/л ¼=13 мМ/л, ½=26 мМ/л, 1=55 мМ/л, 2=>100мМ/л.

Кетоновые тела	Нитропруссид натрия	5мг/дл Ацетоацетата	Реакция неспецифична для ацетона и β-гидроксиацетата. Завышенные результаты наблюдаются в присутствии пигментов в большой концентрации или некоторых лекарственных препаратов (леводопа).	Интерпретация кетонурии: Следы= 5мг/дл, незначительная = 15 мг/дл, умеренная = 40 мг/дл, выраженная = 80-160 мг/дл.
Билирубин	Диазореакция	6,8 мкМ/л	Ложноотрицательные результаты наблюдаются в присутствии аскорбиновой кислоты >25 мг/дл или нитритов. Ложноположительные результаты отмечаются в присутствии фенотиазинов.	Обнаруживается при конъюгированной гипербилирубинемии.
Уробилиноген	Реакция Эрлиха		Завышают результаты сульфаниламиды, метилдопа, феназопиридин, ПАБК. Занижают: нитриты, формалин.	Увеличение наблюдается при неконъюгированной гипербилирубинемии.
Кровь	Псевдопироксидазная активность гема	0,015 мг/дл гемоглобина 5-10Er/мкл.	Тест чувствителен к присутствию миоглобина и гемоглобина (включая как эритроциты, так и свободный гемоглобин). Ложноположительные результаты наблюдаются при бактериальных инфекциях (бактериальные пероксидазы). Чувствительность теста падает при высокой плотности мочи, присутствии каптоприла или аскорбиновой кислоты, а также выраженной протеинурии.	Подтверждает наличие гематурии микроскопия осадка мочи. Выявление свободного гемоглобина осуществляют в надосадочной жидкости мочи после центрифугирования.

Лейкоциты	Эстеразная реакция	5-15 в поле зрения	Чувствительность теста падает при высоких значениях плотности мочи, выраженной глюкозури, присутствии некоторых антибиотиков (цефалексин, цефатин, тетрациклин), а также при большом количестве оксалатов.	Является индикатором инфекции мочевых путей
Нитриты	Диазо-реакция	0,06 мг/дл	Тест специфичен для нитритов. Заниженные значения получаются в присутствии аскорбиновой кислоты. Специфичность теста падает при высоких значениях плотности.	Образуются в результате превращения нитратов в нитриты посредством грам-отрицательных бактерий.
Аскорбиновая кислота	Реакция Тиллманна	100 мг/л	Влияет на чувствительность некоторых тестов (см. выше)	

Таблица 22. Характеристика основных видов цилиндров мочи

Тип цилиндров	Состав	Клиническое значение
Гиалиновые	Белок Тамма-Хорсфалля	Гломерулонефриты, пиелонефриты, хроническая сердечная недостаточность
Эритроцитарные	Эритроциты	Гломерулонефриты
Лейкоцитарные	Лейкоциты	Пиелонефриты
Эпителиальные	Канальцевый эпителий	Тубулярный некроз
Зернистые	Остатки лейкоцитов, бактерии, ураты, белковые агрегаты, канальцевый эпителий	Задержка оттока мочи, инфекция мочевых путей
Восковидные	Образуются из гиалиновых и зернистых цилиндров	Задержка оттока мочи, хронические заболевания почек
Липидные	Эпителиальные цилиндры, содержат жировые включения	Нефротический синдром
Грубые цилиндры	Формируются в собирательных канальцах	Выраженная задержка оттока мочи
Псевдоцилиндры	Муцин, фибрин загрязнения	Могут быть приняты за канальцевые цилиндры

Лабораторная оценка парциальных функций почек

Важное диагностическое значение при многих заболеваниях почек имеет раздельная количественная оценка уровня фильтрации в клубочках, реабсорбции и секреции в канальцах, а также величины почечного плазмотока и кровотока. Современные методы определения функций почек основаны на вычислении так называемого ***клиренса*** (коэффициента очищения).

Клиренс — это объем плазмы крови в мл, который при прохождении через почки полностью освобождается (очищается) от какого-либо эндогенного или экзогенного вещества за 1 минуту. Клиренс любого вещества, выделяемого с мочой, рассчитывают по формуле:

$$\mathbf{C = U / P \times V} \quad \text{(мл/мин)},$$

C — клиренс; U — концентрация исследуемого вещества в моче; P — концентрация исследуемого вещества в плазме крови; V — количество мочи, выделенной за 1 мин (минутный диурез).

Определение скорости клубочковой фильтрации

Клубочковая фильтрация (КФ) представляет собой объем (в мл) жидкой части крови, прошедшей через клубочковый фильтр в полость капсулы Шумлянского-Боумена за 1 минуту.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – один из лучших индикаторов функции почек. СКФ является достоверным показателем хронического заболевания почек. Поскольку общая почечная СКФ равна сумме скоростей фильтрации в каждом из функционирующих нефронов, этот показатель можно использовать в качестве маркера функционирующей почечной массы. Снижение СКФ предшествует почечной недостаточности при всех формах прогрессирующих заболеваний почек. Уровень СКФ является достоверным предиктором времени начала почечной недостаточности, равно как и риска осложнений хронического заболевания почек. Кроме того, расчет СКФ в клинической практике позволяет правильно дозировать препараты, экскретируемые за счет клубочковой фильтрации для предотвращения их потенциальной токсичности.

Состояние фильтрации в клубочках наиболее полно отражает клиренс инулина, который считается эталоном для сравнения скорости КФ, определяемой по клиренсу других веществ. Это объясняется тем, что молекулы инулина по размерам меньше диаметра пор в базальных мембранах капилляров клубочков, поэтому они легко проникают в полость капсулы. Количество инулина, профильтрованного в клубочке, равно СКФ, умноженной на концентрацию инулина в плазме (СКФ $\times P_{in}$). Количество выведенного инулина равно концентрации инулина в моче (U_{in}), умноженной на скорость образования мочи (V, объем мочи, выведенный за единицу времени).

Поскольку количество профильтрованного инулина равно количеству выведенного инулина (СКФ $\times$ P_{in} = U_{in} $\times$ V), СКФ можно рассчитывать по следующей формуле:

$$\mathbf{СКФ = (U_{in} \times V)/ P_{in}}$$

Выражение ($U_{in} \times V$)/P_{in} определяется как клиренс инулина и является точной оценкой СКФ. Клиренс инулина (в мл/мин) рассматривается как объем плазмы, который очищается от инулина в единицу времени за счет почечной экскреции.

В результате концентрация инулина в клубочковом фильтрате полностью соответствует таковой в плазме крови. Клиренс инулина у здоровых молодых мужчин составляет в среднем **127 мл/мин/1,73 м^2** и у женщин **-118 мл/мин/1,73 м^2** со стандартным отклонением 20 мл/мин/1,73 м$^{2.}$ После 20-летнего возраста СКФ снижается примерно на 1,0 мл/мин/1,73 м^2 в год.

Однако в клинической практике клиренс инулина не нашел широкого применения по причине необходимого внутривенного-капельного введения этого вещества на протяжении всего исследования, а также высокой вероятности развития аллергических реакций. Данное обстоятельство явилось поводом для разработки альтернативных методов оценки СКФ.

Мочевой клиренс экзогенных радиоактивных меток (^{125}I-иоталамат и ^{99m}Tc-DTPA) представляет собой достоверный метод измерения СКФ, но в настоящее время он недоступен для рутинного применения. Использовались также плазменные клиренсы таких экзогенных веществ, как iohexol и ^{51}Cr-EDTA, но они тре-

буют расчетов площади тела, что снижает точность метода. Капиллярный электрофорез позволил измерять содержание иоталамата без радиоактивных меток в крови и моче с обещающими результатами. Для расчета СКФ использовалось измерение содержания цистатина С, но были получены противоречивые данные.

Наиболее широко используемый метод оценки СКФ в клинической практике в настоящее время основан на определении суточного клиренса эндогенного креатинина. Этот метод был предложен П. Ребергом в 1926 году. Реберг внутривенно-капельно вводил экзогенный креатинин и определял его клиренс. В 1936 г. Е.М. Тареев модифицировал метод тем, что предложил использовать концентрацию эндогенного креатинина, поскольку было установлено, что концентрация креатинина в плазме крови в течение суток остается стабильной.

Важным условием достоверности исследования является строгий учет времени, в течение которого собирают мочу. Наиболее достоверные результаты определения КФ получают при минутном диурезе в пределах 1,5-2 мл. Если минутный диурез меньше 1 мл, возможны заниженные, а при показателях больше 2,5 мл – завышенные значения КФ. Суть исследования заключается в сборе суточной мочи, определении концентрации креатинина в крови и моче, расчета величины минутного диуреза и определении клиренса по формуле:

$$\mathbf{C = Креатинин_{мочи} / Креатинин_{плазмы} \times V} \text{ (мл/мин)}$$

Норма: муж 80-120 мл/мин;
жен 70-110 мл/мин

Перерасчет С на поверхность тела:

$$\mathbf{C_{1,73} = (C \times 1,73) / S\ м^2}$$

1,73 $м^2$ – стандартная поверхность тела;
S $м^2$ – площадь поверхности тела исследуемого.

Использование клиренса эндогенного креатинина, как показателя, оценивающего СКФ, сопряжено с рядом проблем, глав-

ными из которых являются: организация правильного сбора суточной мочи, что особенно актуально для амбулаторных пациентов и новорожденных, а также достижение необходимого качества определения креатинина в крови и моче.

Креатинин образуется преимущественно в мышцах в результате метаболизма креатина, а, следовательно, его генерация пропорциональна общей мышечной массе. В результате средняя скорость образования креатинина выше у мужчин, чем у женщин, у молодых, чем у стариков. Это обстоятельство приводит к различиям в концентрациях креатинина сыворотки в зависимости от возраста и пола.

Мышечное истощение приводит к снижению интенсивности образования креатинина, что в свою очередь, ведет к более низкой концентрации креатинина сыворотки, по сравнению с ожидаемой (исходя из значений СКФ), у пациентов с белково-энергетической недостаточностью. На генерацию креатинина в определенной степени влияет также употребление мяса, так как в процессе его приготовления часть креатина переходит в креатинин. Поэтому у пациентов на низкобелковой диете креатинин сыворотки ниже, чем можно было бы ожидать, исходя из уровня СКФ. Эти эффекты особенно значимо влияют на несоответствие значений креатинина сыворотки и уровня СКФ у пациентов с хроническими заболеваниями почек. Кроме того, хотя у лиц с нормальной функцией почек внепочечная экскреция креатинина минимальна, у пациентов с хроническим заболеванием почек она увеличивается из-за деградации креатинина, вызванной избыточным ростом бактерий в тонком кишечнике. У пациентов с выраженным нарушением функции почек до двух третей общей суточной экскреции креатинина может происходить за счет его внепочечной элиминации.

Вследствие этого, на фоне снижения экскреция креатинина с мочой, активация внепочечных потерь креатинина при хроническом заболевании почек приводит к снижению его уровня в крови и, как следствие, систематическому завышению СКФ, рассчитанному по креатинину сыворотки. Таким образом, увеличение уровня креатинина в сыворотке не является чувствительным показателем уменьшения СКФ. Только у 60% больных со сниженной СКФ имеется повышенный креатинин сыворотки. Иначе

говоря, 40% лиц со сниженной СКФ имеют уровень креатинина сыворотки в пределах нормы.

Еще одной проблемой применения изолированного измерения креатинина крови для оценки клубочковой фильтрации являются аналитические особенности его определения в лаборатории. Так, у молодых людей нормальный уровень креатинина сыворотки составляет примерно 0,088 ммоль/л. Традиционным методом определения креатинина является реакция Яффе с пикриновой кислотой, которая выявляет, наряду с ним, и ряд некреатининовых хромогенов (примерно 20% от концентрации креатинина в сыворотке). Моча в то же время в норме не содержит некреатининовых хромогенов, но при хроническом заболевании почек данные вещества там появляются. Таким образом, измеряемый клиренс креатинина систематически занижает истинный клиренс данного вещества.

Современные биохимические автоанализаторы используют менее зависимые от уровня некреатининовых хромогенов (например, кинетическая модификация реакции Яффе или методы, основанные на энзиматических реакциях) методы для определения креатинина. Кроме некреатининовых хромогенов, существует целый ряд веществ, способных влиять на результаты определения креатинина сыворотки. К таким веществам относятся кетоновые тела и некоторые препараты. Присутствие этих субстанций в крови может приводить к ложному повышению концентрации креатинина сыворотки и, как следствие, занижению СКФ.

Таким образом, на уровень креатинина сыворотки, помимо СКФ, оказывают влияние и другие факторы, включающие возраст, пол, расу, площадь поверхности тела, диету, некоторые лекарства, аналитические лабораторные методы (Табл. 23).

Таблица 23. Факторы, влияющие на уровень креатинина в сыворотке

Факторы	Эффект	Механизм эффекта
Патология почек	Повышает	Снижение СКФ, но при этом увеличивается уровень канальцевой секреции креатинина и снижается интенсивность его образования, что уменьшает степень роста креатинина в сыворотке
Уменьшение мышечной массы	Понижает	Снижается образование креатинина (наблюдается у детей, женщин, пожилых и лиц с белково-энергетической недостаточностью)
Употребление мясной пищи	Повышает	Транзиторное увеличение образования креатинина
Флуцетозин и некоторые цефалоспорины	Повышает	Интерференция с аналитическими методами определения креатинина в сыворотке
Кетоацидоз	Повышает	

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что, клиренс креатинина не является точным показателем уровня почечной функции.

В 2006 году Национальной образовательной программой по заболеваниям почек США (NKDEP) совместно с Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) и Конфедерацией клинической химии Европейского сообщества была предложена программа стандартизации измерения креатинина в сыворотке крови. В рамках NKDEP и ряда фондов для пациентов старше 18 лет была разработана так называемая MDRD-формула (Modification of Diet in Renal Disease) для расчета СКФ:

СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = 11,33 х [креатинин]$_{сыв}$ х (Возраст, годы)$^{-0,203}$ х (0,742 для женщин) х (1,210 для афро-американцев)

Преимущества данной формулы состоят в том, что она выведена на основании следующих данных:

- непосредственно измеренной СКФ методом определения мочевого клиренса ^{125}I-иоталамата;
- изучения большой группы пациентов (более 500) с широким диапазоном заболевания почек;
- включения в исследуемую группу пациентов разных рас.

Эта формула позволяет определить уровни СКФ, стандартизованные по площади поверхности тела. Расчеты выполняются с использованием доступных в Интернете загружаемых калькуляторов.

Разработан ряд формул для определения СКФ у новорожденных. Наиболее предпочтительной является формула Шварца. Она использует произведение константы и роста ребенка, деленное на креатинин сыворотки:

СКФ= (4,3 х Рост, м)/ [креатинин, ммоль/л]

Формула Шварца была разработана при измерении клиренса инулина и по креатинину, измеренному модифицированным методом Яффе, который может завышать истинный креатинин. Для формулы Шварца большинство исследований сообщают о средней разности между расчетной и измеренной СКФ. Она колеблется от -0,4 до 10 мл/мин/1,73 м^2, стандартное отклонение (SD) - от 2 до 20 мл/мин/1,73 м^2. Исследования, оценивающие точность расчета по формуле Шварца, показывают, что примерно 75% оценок СКФ попадают в диапазон ± 30% от измеренной СКФ по клиренсу инулина.

Несмотря на некоторую неточность, формула Шварца для оценки СКФ у детей удобна и практична, она использует рост в расчетах, поскольку он пропорционален мышечной массе.

Скорость клубочковой фильтрации у младенцев количественно отличается от таковой у детей старших возрастных групп и взрослых. В течение первых 12-18 месяцев жизни СКФ увеличивается почек (Табл.24).

Таблица 24. СКФ у детей и молодых людей

Возраст (пол)	Средняя СКФ ±SD (мл/мин/1,73 м^2)
1 неделя жизни (мальчики и девочки)	40,6 ± 14,8
2-8 недель жизни (мальчики и девочки)	65,8 ± 24,8
> 8 недель жизни (мальчики и девочки)	95,7 ± 21,7
2-12 лет (мальчики и девочки)	133,0 ± 27,0
13-21год (молодые люди)	140,0 ± 30,0
13-21 год (девушки)	126,0 ± 22,0

Примечание: SD - стандартное отклонение

Клиническое применение СКФ

Расчеты СКФ, основанные на определении креатинина сыворотки с использованием соответствующих формул у взрослых и детей, дают основу для классификации хронического поражения почек и выявления его прогрессирования. В зависимости от выраженности снижения СКФ можно установить стадию заболевания (Табл. 25).

Таблица 25. Стадии хронического заболевания почек

Стадия	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)
1	Повреждение почки с нормальной СКФ	≥ 90
2	Повреждение почки с легким снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Тяжелое снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	< 15 (или диализ)

Хроническое заболевание почек устанавливается либо по непосредственному выявлению поражения органа (например, при использовании методов инструментальной диагностики) либо по снижению СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 в течение трех месяцев.

Лица с СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м^2 без выявленного повреждения почек классифицируются как имеющие «сниженную СКФ». Причинами хронически сниженной СКФ без почечного повреждения у взрослых являются вегетарианская диета, односторонняя нефрэктомия, снижение объема экстраклеточной жидкости, системная патология, связанная со снижением почечной перфузии, например сердечная недостаточность и цирроз печени. В настоящее время ведутся дискуссии, находятся ли лица с хронически сниженной СКФ (60 до 89 мл/мин/1,73 м^2) без почечного повреждения в группе повышенного риска развития неблагоприятных исходов, таких как токсичность лекарств, выделяемых почками, или острая почечная недостаточность. После многочисленных исследований сделано заключение о том, что предпосылок для этого недостаточно.

Сниженную СКФ определяют при значениях <90 мл/мин/1,73 м^2. Нижний предел нормальной СКФ зависит от возраста. Например, СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2 будет субнормальной у молодых людей. С другой стороны, СКФ в 60–89 мл/мин/1,73 м^2 может быть нормальной в возрасте примерно от 8 недель до 1 года и у пожилых людей. Возможно также, что и СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м^2 может быть нормальной у лиц в крайних возрастных группах, у вегетарианцев, после односторонней нефрэктомии. Однозначно, СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 является ненормальной для всех возрастов, кроме новорожденных. По этой причине в определении хронического заболевания почек в качестве ключевого критерия рекомендуется использовать уровень СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2, в то время как лица с СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м^2 признаются имеющими хроническое заболевание почек, только если у них есть маркер почечного повреждения.

Снижение СКФ может быть острым или хроническим. Острое снижение необязательно указывает на наличие почечного повреждения. Например, хорошо известно, что короткий период незначительного снижения почечного кровотока или преходящая обструкция мочевых путей могут вызвать снижение СКФ без по-

чечного повреждения. Однако существенное снижение кровотока или длительная обструкция чаще связаны с почечным повреждением. Хроническое снижение СКФ чаще связано с почечным повреждением. Экспертами NKDEP в качестве критического срока в определении наличия хронического заболевания почек избран период понижения СКФ более 3 месяцев. Лиц со сниженной СКФ следует обследовать на маркеры почечного повреждения для того, чтобы определить, имеют ли они хроническое заболевание почек, и какова причина снижения почечной функции. Даже если нет признаков почечного повреждения, лица со сниженной СКФ находятся в группе высокого риска влияния таких неблагоприятных факторов, как токсичность лекарственных препаратов, выводимых почками, а также возникновение острой почечной недостаточности.

Снижение СКФ связано с достаточно широким количеством осложнений в других органах и системах (Табл. 26).

Таблица 26. Связь СКФ с различными осложнениями

Вид осложнения	Связь с СКФ	Лечебно-диагностические мероприятия
Гипертензия	Является как причиной, так и осложнением хронического заболевания почек. Как осложнение, артериальная гипертензия может развиться на ранней стадии течения заболевания	• Мониторинг артериального давления. • Лечение артериальной гипертензии с использованием нефармакологической коррекции и специфических препаратов для предотвращения прогрессирования заболевания почек и развития сердечно-сосудистой патологии.
Анемия	Развивается при прогрессировании хронического заболевания почек	• Всех пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м2 необходимо обследовать на предмет диагностики анемии
Нутриционный статус	Белково-энергетическая недостаточность развивается при прогрессировании хро-	• У пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м2 следует проводить оценку потребления белков, калорийности питания и нутриционного

	нического заболевания почек. Низкое потребление белков является важной причиной белково-энергетической недостаточности при хроническом заболевании почек	статуса (масса тела, общий белок, альбумин, азотистые основания) • Пациентам со сниженным потреблением белков и калорий или с белково-энергетической недостаточностью следует корректировать диету, проводить диетологическое консультирование и обучение или применять специализированную нутриционную терапию • Пациентам с ХПН (СКФ <25 мл/мин), которым не проводится диализ, назначение плановой низкобелковой диеты, содержащей 0,6 г/кг/день белка
Патология костей, связанная с нарушением метаболизма кальция и фосфора	Развивается в ходе прогрессирования хронического заболевания почек	• Пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 следует обследовать для выявления костной патологии и нарушений метаболизма кальция и фосфора.
Неврологические расстройства	Развивается в ходе прогрессирования хронического заболевания почек	• Пациентов с хроническим заболеванием почек следует периодически обследовать на предмет нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы • Специальные лабораторные тесты для диагностики неврологических расстройств у пациентов с хроническим заболеванием почек показаны только при наличии соответствующей симптоматики.

Мочевина и креатинин плазмы

Мочевина является одним из конечных продуктов распада белков и образуется в печени. Она не является таким надежным индикатором поражения клубочков, как креатинин. Это связано с тем, что помимо клубочковой фильтрации, уровень мочевины определяют: потребление белка с пищей, поступление непищевого белка в желудочно-кишечный тракт (при кровотечении), образование мочевины из белка в печени. Превращение белка в мочевину возрастает при катаболических состояниях, ацидозе. С другой стороны, при печеночной патологии синтез мочевины может снижаться. Реабсорбция мочевины в почечных канальцах усиливается вазопрессином, поэтому при дегидратации или других состояниях с повышением концентрации вазопрессина содержание мочевины повышается независимо от уровня КФ.

Креатинин крови, как было отмечено ранее, образуется из креатина – мышечного белка, поэтому масса мышечной ткани напрямую влияет на креатининемию. У мужчин за сутки образуется 15-25 мг креатинина/кг массы, у женщин – 10-20 мг/кг массы. Тяжелое повреждение мышц приводит к гиперкреатиниемии независимо от уровня КФ. Следует учитывать, что у здорового человека 90% креатинина выводится путем клубочковой фильтрации, а 10% – за счет канальцевой секреции. В этой связи препараты, угнетающие секреторную активность канальцевых клеток (блокаторы гистаминовых рецепторов, ряд антибактериальных препаратов и др.), способствуют повышению уровня креатинина в крови независящему от скорости КФ.

Норма: **Креатинин –** муж 60-120 мкмоль/л;
жен 44-97 мкмоль/л
Мочевина – 2,5- 8,3 ммоль/л

Критерии функционального состояния почек по регуляции осмотического гомеостаза

Почки играют важную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости и ее осмотического давления. Под осмолярностью понимают концентрацию в биологических жидкостях осмотиче-

ски активных веществ (ОАВ), главным из которых являются ионы натрия, калия и хлора, в меньшей степени глюкоза и мочевина. У практически здоровых людей осмолярность крови составляет 275-300 мосм/л, в моче 50-1500 мосм/л.

Осмоляльность – это концентрация ОАВ на кг воды. Утренняя порция мочи у здорового человека должна иметь осмоляльность не менее 600 мосм/кг воды.

Менее точно содержание ОАВ характеризует ***относительная плотность мочи.*** Утренняя порция должна иметь плотность не менее 1020. Если последние 2 цифры относительной плотности умножить на 26, получится приблизительная осмоляльность мочи.

Одним из наиболее распространенных в клинике исследований, позволяющих оценить концентрационную способность почек, является ***проба по Зимницкому:*** в восьми 3-часовых порциях мочи определяется относительная плотность и объем, отношение дневного и ночного диуреза (в норме 3:1, 4:1) и колебания относительной плотности в течение суток (в норме не менее 8-12 ед.). Сбор начинается в 9 часов утра и продолжается до 9 часов утра следующего утра.

Осмоляльный индекс (осмоляльный коэффициент) – это отношение осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы.

Норма – 2,8±0,1.

Показатель используется для выявления причин нарушения концентрационной функции почек:

- = 1 осмотический диурез (сахарный диабет);
- 0,5-1 нарушение, связанное с патологией почек (ХПН, пиелонефрит и др.);
- < 0,5 несахарный диабет (снижение выработки АДГ, например, после ЧМТ)

Осмоляльный клиренс – это объём плазмы, который проходя через почки, полностью очищается от всех ОАВ за 1 мин.:

$$\mathbf{C_{осм} = (U_{осм} \times V) / P_{осм}, мл/мин}$$

Норма – до 3 мл/мин.

Вода, выделяемая почками, условно делится на 2 фракции:

1. Осмотически связанная вода (С осм). Она содержит ОАВ в концентрации, аналогичной плазме.
2. Осмотически свободная вода. Она остается в канальцах после реабсорбции ОАВ через стенку почечных канальцев, не проницаемых для воды.

Клиренс осмотически связанной воды характеризует способность почек очищать плазму от ОАВ, а С св. воды характеризует способность почек очищать плазму от избытка воды:

Минутный диурез (V) = С осм + С св. воды; С св. воды = V - С осм

С целью оценки способности почек концентрировать мочу в клинических условиях применяют ряд функциональных исследований:

1. Проба с водной нагрузкой (на разведение мочи).
2. Проба с сухоедением (на концентрирование).

Проба с водной нагрузкой используется для оценки концентрационной способности почек в условиях гипергидратации: пациент утром натощак выпивает 20-22 мг/кг жидкости (вода, чай без сахара) и мочится в унитаз. В течение последующих 2-х часов собирается моча. Здоровый человек при этом выделяет не менее 1 литра мочи с относительной плотностью не более 1002-1005 ед., осмоляльный клиренс должен быть в районе 10 мл/мин.

Проба с сухоедением проводится с целью оценки концентрационной способности почек при искусственно созданной дегидратации: пациенту в течение 16-18 часов запрещается принимать жидкость и жидкую пищу. В течение данного промежутка времени собирают мочу (также как и при проведении пробы по Зимницкому). Обязательным условием выполнения данного исследования является назначение диеты с высоким содержанием белка. *При сохраненной концентрационной функции почек* общее количество мочи составляет 500-600 мл, а относительная плотность мочи не менее 1028 ед. *При умеренном снижении концентрационной функции* относительная плотность не выше 1028 ед., а данный показатель ниже 1020 ед. указывает на *выраженное нарушение способности почек концентрировать мочу.*

Определение канальцевой реабсорбции

Канальцевую реабсорбцию можно рассчитать по следующей формуле:

R= F – V/ F x 100 %

R – канальцевая реабсорбция; F – клубочковая фильтрация;

V – минутный диурез

В норме при обычном водном режиме канальцевая реабсорбция составляет 98-99 %.

Данный показатель преимущественно используется для дифференциальной диагностики заболеваний клубочкового и канальцевого аппарата почек. При *тубулоинтерстициальных поражениях* (пиелонефрит, гидронефроз, поликистоз почек и др.) снижение реабсорбции наблюдается на ранних стадиях, а при *заболеваниях клубочков* (гломерулонефрит, диабетический гломерулосклероз и др.) это происходит позже.

Оценка секреторной функции почек

Для оценки секреторной функции почек используются методики по определению клиренса веществ, выводящихся из организма преимущественно путем канальцевой секреции. Чаще всего для этого используют экзогенно вводимый феноловый красный (фенолрот), 95% которого выводится из организма с мочой путем канальцевой секреции.

Методика определения клиренса фенолрота выглядит следующим образом: утром натощак пациент выпивает 400 мл воды и через 15-20 минут мочится в унитаз. После этого ему внутримышечно вводится 1 мл 6 % раствора фенолрота и собираются 2 часовые порции мочи. В каждой из них колориметрическим способом определяют концентрацию красителя.

В норме за первый час с мочой должно выделиться 40-60 % фенолрота, а за второй – еще 20-25 % (суммарно 60-85 %).

При пониженной секреторной функции канальцев выведение красителя замедляется, и максимум выведения приходится на вторую порцию мочи.

Для исследования данной функции почек можно использовать и ряд других веществ, которые активно секретируются канальцевым эпителием (диодраст, парааминогиппуровая кислота и др.).

Оценка эффективного почечного плазмотока и кровотока

Оценка эффективного почечного плпзмотока проводится с помощью определения клиренса веществ, которые не только фильтруются в клубочках, но и секретируются в почечных канальцах (диодраст, парааминогиппуровая кислота и др.). По клиренсу этих веществ можно рассчитать количество плазмы, которая протекает через клубочки и канальцы за единицу времени (1 мин.), т.е. ***эффективный почечный плазмоток.***

Норма – 550-680 мл/мин.

Определив эффективный почечный плазмоток и гематокрит, можно рассчитать ***почечный кровоток.***

Норма – 1000-1300 мл/мин.

Определение данных показателей в динамике имеет важное значение для объективной оценки эффективности лечения пациентов с различной почечной патологией.

Оценка выведения натрия с мочой

В физиологических условиях почки эффективно сберегают натрий, а его выделение целиком зависит от канальцевой реабсорбции. У здоровых лиц ограничение натрия в диете до 10 ммоль приводит к снижению его выведения с мочой приблизительно до 10 ммоль/сут в течение 7 дней. Если при таком поступлении натрия его выделение будет больше 10 ммоль/сут, то это свидетельствует о нарушенной способности почечных канальцев его реабсорбировать.

У пациентов с олигурией, но с нормальной функцией канальцев, моча должна концентрироваться, а выведение натрия должно быть равным его поступлению. Если олигурия является следствием почечной недостаточности, осмоляльность мочи будет приближаться к осмоляльности плазмы, а выведение натрия будет превышать его поступление. В клинике для оценки выведения натрия с мочой используется ***показатель фракционной экскреции:***

$$Fe_{Na} = ([Na^{+}_{мочи}] : [Na^{+}_{плазмы}]) \times ([Креатинин_{плазмы}] : [Креатинин_{мочи}]) \times 100\ \%$$

Норма – до 1%. Диагностически значимое увеличение более 1,5%.

Оценка роли почек в регуляции КОС

Почки участвуют в поддержании гомеостаза ионов водорода посредством трех основных механизмов:

- реабсорбции гидрокарбоната в проксимальных канальцах;
- регенерации гидрокарбоната в дистальных канальцах;
- выведения ионов водорода с мочой

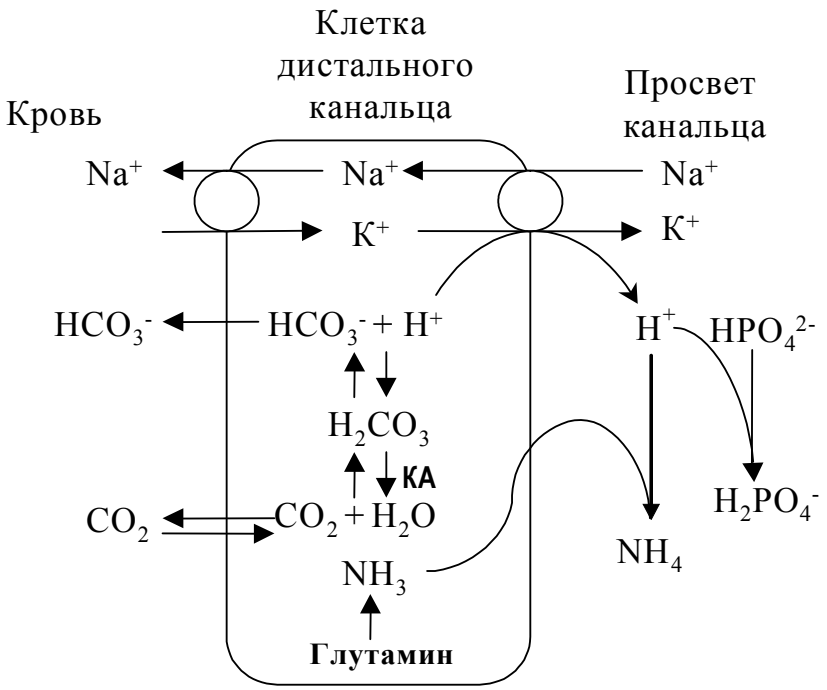
В физиологических условиях моча практически не содержит ионов гидрокарбоната (< 1 ммоль/л), так как он практически полностью реабсорбируется в канальцах почек. Количество реабсорбируемого HCO_3^- в почечных канальцах составляет 26 ммоль на литр первичной мочи. Эта величина прямо зависит от величины pCO_2 и находится в обратной зависимости от содержания ионов хлора и калия в сыворотке крови. Около 90% гидрокарбоната реабсорбируется именно в проксимальных канальцах.

Для транспорта гидрокарбоната используется энергия, аккумулированная в виде градиента электрохимического потенциала ионов натрия между просветом канальцев и клеткой. Этот градиент поддерживается Na, К-АТФазой, расположенной на антилюминальной цитоплазматической мембране клеток канальцев. Вход ионов натрия в клетку со стороны просвета канальца сопряжен с выходом ионов водорода в первичный фильтрат. Этот процесс катализируется натрий-водородным обменником.

В просвете канальца выделенный ион водорода реагирует с ионом гидрокарбоната, образуя угольную кислоту. В результате дегидратации угольной кислоты на люминальной мембране при участии карбоангидразы образуется диоксид углерода. CO_2 диффундирует в клетки канальцев, где образуется гидрокарбонат, проникающий затем в кровь. Закон электронейтральности реализуется на уровне проксимальных канальцев следующим образом: суммарный положительный заряд реабсорбируемого в этом отделе нефрона натрия эквивалентен суммарному отрицательному заряду анионов Cl^- и гидрокарбоната, подвергающихся реабсорбции в проксимальном канальце.

Регенерация бикарбонат иона происходит на уровне дистального канальца и связана с процессом секреции иона водорода

в мочу. В клетки дистальных канальцев диффундирует диоксид углерода, из которого при участии карбоангидразы образуется угольная кислота. Последняя диссоциирует с образованием иона гидрокарбоната, поступающего затем в кровь, и иона водорода, который секретируется в мочу. Выход каждого иона водорода в просвет канальцев сопряжен с образованием и переходом в кровь



одного иона гидрокарбоната. Этот процесс зависит от активности карбоангидразы (рис. 10).

Рис. 10. Участие дистального канальца в регуляции КОС

Ионы водорода с мочой выводятся главным образом в виде ***дифосфат-аниона*** (образование титруемой кислотности) и ионов ***аммония*** (амониогенез**)**.

Выделенный в просвет канальцев ион водорода связывается с HPO_4^{2-}, образуя дифосфат-анион, который выводится с мочой. Количество H^+, реагирующего с монофосфат-анионом, соответствует количеству эквивалентов гидроксида натрия, которое следует добавить к моче, чтобы довести ее pH до pH первичного фильтрата (pH 7,4). Этот показатель называется ***титруемой кислотностью***:

$$\mathbf{H^+ + HPO_4^- => H_2PO_4}$$

Аммониогенез: из глутамина с участием глутаминазы и глутаматдегидрогеназы в дистальных канальцах образуется α-кетоглутарат и аммиак. Последний диффундирует в просвет канальцев, где образуется ион аммония:

$$H^+ + NH_3 => NH_4^+$$

На уровне дистального канальца ***суммарный положительный*** заряд реабсорбируемого натрия ***эквивалентен суммарному*** отрицательному заряду регенерируемого здесь гидрокарбоната и положительного заряда калия и водорода, секретируемых в мочу.

В результате почка выделяет ион водорода в трех формах:

- свободный ион водорода ($pH_{мочи}$);
- в забуференной форме как титруемая кислотность ($H_2PO_4^-$);
- ион аммония (NH_4^+).

Моча в норме имеет слабо кислую реакцию, в среднем около 6,2 (4,5-7,5 ед.). Общее суточное выделение H^+ составляет ***40-80 ммоль***, титруемая кислотность ***10-30 ммоль***, выделение иона аммония ***30-50 ммоль***.

Выведение титруемой кислотности и иона аммония с мочой у лиц с нормальной почечной функцией тесно сопряжено с кислотно-основным состоянием организма: внутриклеточный ацидоз стимулирует наработку H^+, увеличивает активность ферментов (глутаминазы), принимающих участие в образовании аммиака, благоприятствует реабсорбции бикарбоната и увеличивает выведение фосфатов с мочой. При нарушенной секреции H^+, особенно при дистальном канальцевом ацидозе, способность почек к закислению мочи и выведению титруемой кислотности и иона аммония весьма ограничена. Уровень значений титруемой кислотности соответствует количеству гидрокарбоната натрия, необходимому для приведения pH мочи к pH крови. Значение это будет снижено на количество иона бикарбоната, содержащегося в моче.

Нарушения КОС при патологии почек

Нарушения кислотно-основного состояния организма, развивающиеся по причине патологических процессов в почках, получили общее название ***почечные ацидозы.*** Это патологические состояния, обусловленные недостаточным выведением ионов во-

дорода из организма почками. Их причиной может являться уменьшение общего числа функционирующих нефронов (***уремический ацидоз***) или нарушение экскреции ионов водорода почечными канальцами при нормальном количестве почечных нефронов (***канальцевые ацидозы***).

Уремический ацидоз в зависимости от активности течения классифицируют следующим образом:

- почечный азотный ацидоз, обусловленный хронической почечной недостаточностью;
- почечный азотный ацидоз, обусловленный острой почечной недостаточностью.

Азотный ацидоз является одним из синдромов хронической почечной недостаточности и протекает с увеличением анионного промежутка. Обычно анионный промежуток у пациентов с уремией не превышает 25 мЭкв/л. Увеличение этого показателя более 25 мЭкв/л свидетельствует о присоединении сопутствующей патологии. Основной причиной развития ацидоза в этом случае является уменьшение количества нормально функционирующих почечных нефронов. Это приводит к уменьшению выводимых с мочой ионов водорода, преимущественно за счет снижения интенсивности аммониогенеза в дистальных канальцах. В меньшей степени происходит снижение титруемой кислотности мочи, так как организм, пытаясь компенсировать объем выводимых ионов водорода, увеличивает выведение фосфатов с мочой, что обеспечивается увеличением секреции паратгормона. Хроническая почечная недостаточность обычно сопровождается вторичным гиперпаратиреидизмом. Кроме активации буферного действия костной ткани, паратгормон, уменьшая реабсорбцию гидрокарбоната в проксимальных канальцах, обуславливает увеличение pH мочи в дистальном канальце, что в свою очередь, ингибирует аммониогенез и усугубляет ацидоз. Нарушение эндокринной функции почек приводит к снижению интенсивности образования 1,25-гидроксихолекальциферола, что вместе с гиперфосфатемией приводит к гипокальциемии. Для количественной оценки адаптационных механизмов почек пользуются методом пересчета количества образующейся титруемой кислотности и аммиака на 1мл клубочкового фильтрата. Полученные результаты показывают, что интактные нефроны на начальных этапах болезни значитель-

но увеличивают образование аммиака и титруемой кислотности, компенсируя тем самым функцию погибших. Однако в процессе прогрессирования болезни компенсаторные механизмы почки истощаются, и стимулируется буферное действие костной ткани. Благодаря достаточно большой буферной емкости костей состояние основных параметров КОС организма при азотном ацидозе долгое время сохраняется стабильным, несмотря на положительный баланс ионов водорода.

Канальцевыми ацидозами называют такие состояния, при которых на фоне нормального уровня клубочковой фильтрации наблюдается нарушение выделения ионов водорода и/или реабсорбции гидрокарбоната в почке. На основании исследования функции почек данные нарушения классифицируют на два основных типа:

1. Гипокалиемический тубулярный ацидоз:

- дистальный канальцевый ацидоз;
- проксимальный канальцевый ацидоз.

2. Гиперкалиемический тубулярный ацидоз:

- чувствительный к минералокортикоидам канальцевый ацидоз;
- нечувствительный к минералокортикоидам канальцевый ацидоз.

По этиологии эти нарушения могут быть ***первичными*** (генетически обусловленными) и ***вторичными***.

Первичный дистальный канальцевый ацидоз характеризуется нарушением нормального градиента концентрации ионов водорода между кровью и канальцевой жидкостью. В основе этой патологии лежит генетический дефект мембраны клеток канальцев. Наследуется данное заболевание по аутосомно-доминантному типу.

Патологические процессы, наблюдаемые при первичном и вторичном дистальном канальцевом ацидозе, в общем схожи. Нарушение выведения ионов водорода в дистальных канальцах ведет за собой торможение наработки гидрокарбоната в этом отделе нефрона. Поэтому на фоне нормальной реабсорбции гидрокарбоната в проксимальном канальце будет наблюдаться снижение концентрации HCO_3^-, что ведет к избыточной задержке ионов хлора в организме и гиперхлоремии. Кроме того, в дисталь-

ном канальце происходит реабсорбция ионов натрия и выведение ионов калия и водорода. Заряд реабсорбируемого натрия компенсируется в большей степени за счет увеличения выведения калия, чем водорода, что приводит к гипокалиемии и ацидозу. В процессе прогрессирования заболевания развивается гиперфосфатурия и гипофосфатемия, а также гиперкальциурия, и в дальнейшем нефрокальциноз.

Главной, и вероятно единственной причиной ***первичного проксимального канальцевого ацидоза*** является нарушение обратного всасывания гидрокарбоната в проксимальном отделе нефрона. Этот тип нарушений отмечается главным образом у новорожденных мужского пола и сопровождается нарушением развития и ацидозом.

До недавнего времени считалось, что в норме реабсорбция гидрокарбоната в проксимальных канальцах нефрона полностью связана с активностью карбоангидразы, однако последние исследования показали участие активного АТФ-зависимого транспорта гидрокарбоната из первичного почечного фильтрата в кровь, не связанного с карбоангидразой.

Нарушение реабсорбции гидрокарбоната приводит к увеличению его потери с мочой, и увеличению обратного всасывания хлоридов.

Основным диагностическим приемом, позволяющим дифференцировать дистальный канальцевый ацидоз от проксимального, является определение фракционной экскреции бикарбоната. В норме и при дистальном канальцевом ацидозе фракционная экскреция бикарбонатов составляет не более 5%, а при проксимальном канальцевом ацидозе эта величина превышает 15%.

Для оценки канальцевой функции почек применяют ряд ***функциональных нагрузочных тесов:***

- ***Тест на способность почек к закислению мочи:*** пациенту дают выпить раствор хлорида аммония в количестве 0,1 г/кг массы тела. Затем собирают мочу через 4 и 8 часов. В этих порциях определяют pH, титруемую кислотность, концентрацию ионов аммония. В норме после нагрузки хлоридом аммония pH мочи становится ниже 5,5 и в 2-3 раза увеличивается выделение ионов водорода в виде титруемой кислот-

ности и ионов аммония. В случае дистального канальцевого ацидоза pH в пробах мочи будет больше, чем 5,5, и выведение ионов водорода существенно не изменится.

- ***Тест нагрузки гидрокарбонатом натрия:*** пациенту внутривенно вводят раствор гидрокарбоната натрия до тех пор, пока уровень HCO_3^- не достигнет 24 ммоль/л. В крови определяют концентрацию креатинина и гидрокарбоната. Затем в порции мочи, взятой через два часа, также определяют концентрацию креатинина и гидрокарбоната. После чего рассчитывают ***фракционную экскрецию гидрокарбоната (Fe $нсо_3^-$)*** по формуле:

$$\mathbf{Fe\ нсо_3^- = (нсо_3^-{}_{мочи}] : [нсо_3^-{}_{плазмы}]) \times ([Креатинин_{плазмы}] : [Креатинин_{мочи}]) \times 100\ \%}$$

У здорового человека показатель Fe $нсо_3^-$ не превышает 3%. В случае развития дистального канальцевого ацидоза фракционная экскреция гидрокарбоната незначительно увеличивается и составляет 3-5%. Значительное увеличение Fe $нсо_3^-$ (до 15% и более) наблюдается при проксимальном канальцевом ацидозе.

Для оценки структурной целостности почечных канальцев выполняется определение в моче активности фермента ***β-N-ацилглюкозоминидаза (β -NAG).*** Он появляется в моче при остром канальцевом некрозе.

Норма - < 5 ЕД/л.

Лабораторная диагностика ОПН

Острая почечная недостаточность (ОПН) – внезапное, потенциально обратимое нарушение функции почек с гиперазотемией, у ряда больных – с олигурией (часовой диурез менее 20 мл) и гиперкалиемией (калий плазмы выше 5,2 ммоль/л).

ОПН диагностируется у 5% больных, обращающихся за терапевтической или хирургической помощью, и у 30% из числа пациентов отделений интенсивной терапии.

По причинам развития ОПН условно делится на 3 вида:

- Преренальная (около 70% случаев ОПН);
- ренальная (25%);

- постренальная (5%).

Половина больных имеют смешанный характер ОПН. ОПН на фоне ХПН диагностируется в 13% случаев.

Преренальная ОПН – физиологический ответ на снижение перфузии почек, выражающийся в снижении КФ, гиперазотемии, олигурии (табл. 27).

Основными причинами данного вида ОПН являются:

- гиповолемия (обезвоживание, кровотечение, излишняя стимуляция диуреза, рвота, диарея, перераспределение в «третье пространство»)
- низкий сердечный выброс (застойная сердечная недостаточность)
- системная вазодилатация (сепсис, нейрогенный шок)
- прием лекарств (НПВС у пациентов с уменьшенным ОЦК, ингибиторов АПФ при стенозе почечных артерий или малом ОЦК, других антигипертензивных средств, циклоспорина, амфотерицина В)

Таким образом, не реализуется компенсаторное расширение (миогенное, за счет простагландинов и оксида азота) прегломерулярных сосудов и сужение (под влиянием ангиотензина II) постгломерулярных артериол.

Таблица 27. Диагностика преренальной ОПН

Клиника	Анализ мочи
Признаки снижения ОЦК (жажда, ортостатическая или постоянная артериальная гипотония и тахикардия, спадение шейных вен, потребление жидкости превышает диурез).	• гиалиновые цилиндры • $Fe_{Na} < 1\%$ • Na < 20 ммоль/л • Отн. плотность > 1018 ед.

В ряде случаев диагностическая ценность определения фракционной экскреции натрия снижается.

Ложное повышение **Fe_{Na}** ***более 1%:***

- сочетание преренальной ОПН с ХПН;
- на фоне приема диуретиков;
- острое увеличении ОЦК.

Ложное снижение **Fe_{Na}** ***менее 1%:***

- острый гломерулонефрит с олигурией;
- васкулит с сохраненной функцией канальцев;
- в некоторых случаях острого тубулоинтерстициального нефрита.

Диагностика ренальной ОПН

Ренальная ОПН – следствие паренхиматозного заболевания почек (ОГН) и/или тубулярного некроза (ишемического, нефротоксического).

Основными причинами ***ишемического тубулярного некроза*** являются:

- длительная гипоперфузия почек (исход преренальной ОПН);
- реперфузионное повреждение (образование радикалов кислорода, разрывов клеточных мембран, поступление кальция и др. катионов в клетку, уменьшение запасов макроэргов, фосфатов, дисфункция митохондрий).

Нефротоксический тубулярный некроз развивается при:

- действии экзотоксинов (рентгенконтрасты, аминогликозиды, противоопухолевые препараты, фторсодержащие анестетики, соли тяжелых металлов, органические растворители);
- влиянии эндотоксинов (миоглобин при рабдомиолизе, гемоглобин, синдром распада опухоли, миелома, гиперкальциемия).

Таблица 28. Дифференциальная диагнгостика преренальной и ренальной ОПН

Показатели	Преренальная ОПН	Ренальная ОПН
Относительная плотность мочи	1,018 ед. и более	Около 1010 ед.
Натрий мочи	Менее 20 ммоль/л	Более 40 ммоль/л
Фракционная экскреция натрия	Менее 1 %	Более 1,5 %
Осмоляльность мочи	Более 500 мосм/кг воды	Менее 300 мосм/кг воды
Осадок мочи	Нормальный, либо с примесью гиалиновых цилиндров	Клетки почечных канальцев и «грязно-бурые» гранулярные цилиндры

Летальность при остром тубулярном некрозе составляет 50 – 70%. Основные причины:

- инфекции (30-70%);
- сердечно-сосудистые осложнения (5-30%);
- желудочно-кишечные, легочные, неврологические осложнения (7-30%);
- гиперкалиемия или технические проблемы диализа (1-2%).

Постренальная (обтурационная) ОПН

Механизмы развития постренальной ОПН:

- обструкция уретры или мочеточника ведет к росту почечного кровотока более чем на 40%, после чего кровоток падает в результате ответной вазоконстрикции;
- проксимальнее места обструкции повышается внутриканальцевое давление, из-за чего уменьшается фильтрационное давление и скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 29. Диагностика постренальной ОПН

Причины ОПН	Клинические данные	Анализ мочи
• мочекаменная болезнь; • опухоли мочеточников, органов малого таза; • фиброз забрюшинного пространства (болезнь Ормонда)	В анамнезе - приступы почечной колики, указание на опухоль, чередование анурии с полиурией. Боль в животе, пояснице, специфическая симптоматика со стороны органов малого таза (в т.ч. пальпируемый мочевой пузырь)	Часто в норме; гематурия при мочекаменной болезни, кровотечении, раке и аденоме предстательной железы

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМАТОЛОГИЯ

Изучение различных изменений в системе крови имеет важное клинико-диагностическое значение. В медицинской практике из гематологических исследований наибольшее распространение имеет общеклинический анализ крови, который включает: определение концентрации гемоглобина, подсчет содержания эритроцитов, вычисление цветового показателя, подсчет количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и исследование скорости оседания эритроцитов. Этот анализ проводят в большинстве случаев первичного обследования пациента в амбулаторных условиях и при многих видах медицинского обследования, а также практически всем стационарным больным. При гематологической патологии углубленное исследование клеток как периферической крови, так и костного мозга приобретает первостепенное диагностическое значение.

Преаналитический и основные принципы аналитического этапа гематологических исследований

На результаты гематологических исследований могут влиять факторы, связанные с индивидуальными особенностями и физиологическим состоянием организма пациента. Изменения клеточного состава периферической крови наблюдаются не только при различных заболеваниях, они также зависят от возраста, пола, диеты, курения и употребления алкоголя, менструального цикла, беременности, физической нагрузки, эмоционального состояния, циркадных и сезонных ритмов; климатических и метеорологических условий; положения пациента в момент взятия крови; приема фармакологических препаратов, др. При анализе гематологических изменений необходимо учитывать, что существенное влияние на правильность исследований могут оказывать различные лечебные и диагностические воздействия: медикаментозное лечение, оперативные вмешательства, физиотерапия, лучевая терапия, диагностические процедуры. Стандартно кровь для гематологических исследований собирают утром между 7 и 10 часами утра натощак (8 часовое голодание). Промежуток времени между сбором крови и проведением исследований должен быть минимальным (Табл. 30).

Таблица 30. Влияние длительного хранения образца на некоторые параметры гематологического исследования

Характер изменений	Эффект
Набухание эритроцитов	увеличение MCV; изменение формы эритроцитов (образование шиповидных и сферических форм); снижение СОЭ.
Вакуолизация и потеря нормальных очертаний ядра лейкоцитов	затруднение дифференцирования клеток при подсчете лейкоцитарной формулы.
Набухание и агрегация тромбоцитов	ложнозавышенное число тромбоцитов.

Современные методы анализа клеток системы крови

Для подсчета и анализа клеток крови используются как мануальные микроскопические методы, так и гематологические счетчики разного уровня автоматизации. За последние 15-20 лет произошло существенное развитие технологии и аппаратуры для автоматического исследования клеток на принципе проточной цитометрии. В некоторых странах мира автоматический анализ крови почти полностью заменил ручные и полуавтоматические методы.

Сегодня гематологический автоанализатор является неотъемлемой частью современной клинико-диагностической лаборатории. Многие электронные счетчики способны определять не только число клеток, но и ряд других гематологических показателей. Электронные счетчики могут быстро анализировать достаточно большое количество проб крови, кроме того, они сводят к минимуму технические ошибки, обычно сопровождаемые мануальный подсчет, т.к. аппарат просчитывает гораздо большее количество клеток.

Гематологические параметры

Гемоглобин

Гемоглобин (Hb) является одним из основных параметров, используемых для оценки эритропоэза. Количество гемоглобина в крови отражает кислородную емкость крови. У здорового взрослого человека гемоглобин представлен несколькими разновидностями (гемоглобином A_1, A_2, A_3 и F), отличающимися по

своим физико-химическим свойствам. На долю гемоглобина A_1 приходится 96–99% общего количества гемоглобина. При некоторых вариантах врожденной патологии (гемоглобинозы) у человека могут существовать и другие (патологические) разновидности гемоглобина (более 200).

Референтные значения:

130-160 г/л для мужчин;

120-140 г/л для женщин.

Снижение содержания гемоглобина является характерным признаком анемий различной этиологии. Повышение концентрации гемоглобина наблюдается при эритремии (полицитемии) и симптоматических реактивных эритроцитозах. Следует помнить также, что при сгущении крови (дегидратация при неукротимой рвоте, полиурии, диарее и т. п.) может возникнуть относительное увеличение концентрации гемоглобина.

Гематокрит

Гематокрит (Ht) – это показатель, дающий представление о соотношении объема форменных элементов крови к общему объему крови, выражается в процентах или в виде индекса.

Референтные значения:

для мужчин 38-49 %;

для женщин 33-46 %.

Показатель гематокрита широко используется для суждения о степени анемии, при которой, как правило, отмечается его снижение, иногда до значительных цифр (20-25%). Повышение гематокрита (55-65% и выше) характерно для эритремии, менее резкое увеличение (50-55%) наблюдается при симптоматических эритроцитозах, сопутствующих врожденным порокам сердца, легочной недостаточности, некоторым гемоглобинопатиям.

Эритроциты

Эритроциты (RBC) составляют основную массу форменных элементов крови. Зрелые эритроциты человека лишены ядра, имеют двояковогнутую форму, что увеличивает поверхность соприкосновения гемоглобина с плазмой и облегчает процесс переноса кислорода и углекислоты.

Референтные значения:

для мужчин 4,0 - 5,0 х 10^{12}/л;

для женщин 3,7 - 4,7 х 10^{12}/л.

Изменения количества эритроцитов

Снижение количества эритроцитов – один из важных признаков анеамии. Эритроцитопения встречается также при увеличении объма циркулирующей крови (беременности, гипергидратации, гиперпротеинемии).

Повышение количества эритроцитов - эритроцитоз может быть первичным (эритремия) и вторичным.

Эритремия (полицитемия, болезнь Вакеза), абсолютный эритроцитоз — заболевание, в основе которого лежит миелопролиферативный процесс в костном мозге. Заболевание относится к числу гемобластозов и обычно сопровождается пролиферацией других ростков кроветворения. В этих случаях выраженный эритроцитоз обычно сочетается с лейкоцитозом и тромбоцитозом.

Вторичные симптоматические реактивные эритроцитозы могут быть абсолютными и относительными (Табл. 31).

Таблица 31. Вторичные эритроцитозы

Эритроцитозы	Патогенетические механизмы	Причины
Абсолютный	Вследствие гипоксии	Хронические заболевания легких, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный период, врожденные «синие» пороки сердца, повышенная физическая нагрузка, пребывание на больших высотах или в местах с низким парциальным давлением кислорода, синдром Пиквика.
	Вызванный гиперпродукцией эритропоэтина	Рак почек, гидронефроз и поликистоз почек, семейный доброкачественный эритроцитоз.
	Вызванный избытком гормонов (адренокортикостероиды или андрогены)	Синдром Кушинга, феохромоцитома, гиперальдостеронизм.
Относительный	Вследствие гемоконцентрации	Дегидратация, стресс.
	Активный физиологический эритропоэз	Физиологический эритроцитоз новорожденных.

Эритроцитарные индексы

В лабораторной практике используются различные индексы, позволяющие количественно характеризовать средний объем эритроцитов, степень их насыщения гемоглобином, анизоцитоз.

Средний корпускулярный объем (MCV, mean corpuscular volume, средний объем эритроцита)

MCV измеряют в кубических микронах (мкм^3), или в фемтолитрах (фл).

Референтные значения MCV: для мужчин - 80 - 94 фл, для женщин - 81 – 99 фл.

MCV является важным показателем в дифференциальной диагностике анемий.

1. Нормоцитарные (MCV 80 - 100 фл).
2. Микроцитарные (MCV менее 80 фл).
3. Макроцитарные (MCV более 100 фл).

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, mean corpuscular hemoglobin).

Показатель MCH характеризует среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах. Определение этого показателя основывается на определении общего гемоглобина и соотнесении этой величины к количеству эритроцитов. Результат выражают в пикограммах (пг), ***референтные значения составляют*** 27 - 31 пг.

Изменения MCH лежат в основе следующей классификации анемий:

- Нормохромные (MCH - 27 - 31 пг).
- Гипохромные (MCH менее 27 пг).
- Гиперхромные (MCH более 31 пг).

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC mean corpuscular hemoglobin concentration).

Различия между двумя последними индексами заключаются в том, что MCH указывает на массу гемоглобина в одном эритроците и выражается в долях грамма (пикограммах). MCHC показывает концентрацию гемоглобина в одном эритроците, т.е. соотношение содержания гемоглобина к объему клетки. Он отражает насыщение эритроцита гемоглобином. ***В норме MCHC состав-***

ляет 32-38 г/дл или %. МСНС не зависит от клеточного объема (в отличие от МСН) и является чувствительным показателем нарушения процессов гемоглобинообразования.

Распределение эритроцитов по объему, анизоцитоз (RDW red cell distribution width).

RDW рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов (норма 11.5 – 14.5%).

Анизоцитоз - это увеличение показателя RDW> 14,5%.

Патология морфологии эритроцитов

Помимо показателей концентрации гемоглобина и общего числа эритроцитов, важная информация о состоянии эритропоэза может быть получена при исследовании морфологии эритроцитов. Исследование проводится в световом микроскопе в окрашенных мазках крови.

Изменение размера эритроцитов

Макроцитоз – присутствие в мазках крови эритроцитов диаметром >9,0мкм. Этот признак выявляется у новорожденных как физиологическая особенность.

Макроцитоз обнаруживается при так называемых макроцитарных анемиях, анемии беременных, дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты и в этих случаях обычно сопровождается уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина. Следует помнить, что независимо от наличия или отсутствия признаков анемии макроцитоз может встречаться при многих заболеваниях печени, алкоголизме, злокачественных новообразованиях, понижении функции щитовидной железы, миелопролиферативных заболеваниях, после спленэктомии и т.д.

Микроцитоз - преобладание в мазках крови эритроцитов с диаметром малой величины (5,0-6,5 мкм). Этот признак наблюдается при наследственном сфероцитозе.

Мегалоцитоз - появление в мазках крови эритроцитов диаметром 11.0-12.0 мкм, гиперхромных, без просветления в центре, овальной формы. Мегалоцитоз характеризуется не только значительным увеличением размеров эритроцитов, но и повышенной концентрацией гемоглобина в клетках. Наблюдается при анеми-

ях, вызванных дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты, анемиях беременных, глистных инвазиях и др.

Анизоцитоз - это появление в периферической крови эритроцитов различного диаметра, что обычно свидетельствует о наличии в организме как патологически измененного, так и нормального пула эритроцитов.

Анизоцитоз наблюдается при железодефицитной, гипопластической анемии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, миелопролифативных заболеваниях, талассемии, при этом присутствуют как микроциты, так и нормоциты, а также макроциты.

Изменение формы эритроцитов (пойкилоцитоз)

Изменения формы эритроцитов разной степени выраженности могут наблюдаться практически при любой анемии. В норме незначительная часть клеток также может иметь форму, которая отличается от дисковидной (Табл. 32).

Таблица 32. Пойкилоцитоз эритроцитов

Вариант изменения формы эритроцитов	Причины
Микросфероциты	Наследственный микросфероцитоз, иммунные гемолитические анемии, Г-6-ФД-ферметопатия эритроцитов, микроангиопатическая гемолитическая анемия.
Мишеневидные эритроциты	Талассемия, гемоглобинопатии, болезни печени, дефицит железа, постспленэктомическое состояние.
Овалоциты	Артефакт (в толстом месте препарата), наследственный овалоцитоз, мегалобластные анемии, железодефицитная анемия.
Стоматоциты	Наследственная стоматоцитарная гемолитическая анемия, другие анемии.
Серповидные эритроциты	Серповидноклеточная анемия.
Зубчатые эритроциты	Артефакт, уремия.
Акантоциты	Тяжелые заболевания печени.
Шизоциты	ДВС, уремия, механическое повреждение эритроцитов, гемолитико-уремический синдром, лекарства, токсины.

Каплевидные эритроциты	Экстрамедулярный эритропоэз (миелопролиферативные заболевания, миелофиброз), талассемия, тяжелый дефицит железа, мегалобластные анемии.
Шпоровидные эритроциты	Дети (здоровые), болезни печени, уремия, ДВС, карциноматоз.

Изменение окраски эритроцитов

Гипохромия - уменьшение интенсивности окраски эритроцитов. Гипохромия клеток обусловлена низким насыщением эритроцитов гемоглобином и характерна для многочисленных железодефицитных анемий, а также для талассемии, свинцового отравления и некоторых наследственных гемолитических анемий.

Гиперхромия эритроцитов обусловлена повышением насыщения эритроцитов гемоглобином. Она характерна для заболеваний и состояний, сопровождающихся дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты (анемия Аддисона-Бирмера, дифиллоботриоз, хронические заболевания желудка и кишечника, алкоголизм, беременность).

Включения в эритроциты

Тельца Жолли встречаются при анемиях, обусловленных дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также после удаления селезенки.

Кольца Кебота встречаются при тяжелом течении B_{12}- и фолиеводефицитных анемий, при полицитемии и при отравлениях солями тяжелых металлов.

Тельца Гейнца–Эрлиха свидетельствуют о деструкции гемоглобина, ведущей к повреждению мембраны эритроцита, что сопровождается усиленным их гемолизом в селезенке. Значительное количество телец Гейнца-Эрлиха в эритроцитах встречается при гемолитических кризах у пациентов с наследственным дефицитом глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы эритроцитов.

Базофильная зернистость (пунктация) эритроцитов встречается при интоксикации свинцом или тяжелыми металлами, талассемии, алкогольной интоксикации, цитотоксическом действии лекарственных препаратов, тяжелых анемиях.

Сидерозные (железосодержащие) гранулы. Увеличение их количества наблюдается при гемолитической, сидеробластной анемии, после спленэктомии, отравлении свинцом, реже - при пернициозной анемии и талассемии.

Ретикулоциты

Ретикулоциты – молодые эритроциты, образующиеся после потери нормобластами ядер.

В норме в периферической крови содержится 0,2 – 1% ретикулоцитов.

Для подсчета ретикулоцитов существуют гематологические анализаторы, позволяющие определить относительное и абсолютное количество ретикулоцитов, индекс созревания ретикулоцитов, объемные показатели.

MCVr (Mean Cell Volume Reticulocytes) - средний объем ретикулоцитов (фл);

MSRV (Mean Sphered Reticulocyte Volume) - средний объем сферических ретикулоцитов (фл).

Исследование ретикулоцитов используется для:

- оценки активности эритропоэза при состояниях, сопровождающихся гемолизом или кровопотерей;
- детекции нарушения регенераторной способности костного мозга при дефиците железа, витаминов B_{12}, B_6, фолатов, меди и мониторинга соответствующей терапии;
- оценки состояния эритропоэза на фоне лечения эритропоэтином;
- оценки способности костного мозга к регенерации после цитотоксической терапии и трансплантации костного мозга;
- оценки восстановления синтеза эритропоэтина после трансплантации почки;
- допингового контроля у спортсменов (прием эритропоэтина).

Тромбоциты

Тромбоциты (кровяные пластинки, **PLT, platelets**) - форменные элементы крови, участвующие в гемостазе. Тромбоциты -

мелкие безъядерные клетки, овальной или круглой формы; их диаметр 2-4 мкм.

Референтные значения для мануального метода:

$180 – 320 \times 10^9$/л.

Референтные значения для автоматического метода зависят от типа анализатора.

Гемостатический минимум тромбоцитов в крови 50×10^9/л.

Тромбоцитарные индексы:

Средний объем тромбоцитов (MPV-mean platelet volume) выражается в фемтолитрах (фл) или в кубических микронах ($мкм^3$). В норме этот показатель варьирует от 7,4 до 10,4 фл.

Распределение тромбоцитов по объему (PDW- platelet distribution width) – измеряется в процентах (коэффициент вариации тромбоцитометрической кривой) и количественно отражает гетерогенность популяции этих клеток по размерам (степень анизоцитоза тромбоцитов).

В норме этот показатель составляет 10—20%.

Тромбокрит (PCT- platelet crit) является параметром, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами. Он аналогичен гематокриту и выражается в процентах. *В норме тромбокрит составляет 0,15-0,40%.*

Изменение количества тромбоцитов

Тромбоцитоз- увеличение количества тромбоцитов более 320×10^9/л. Различают реактивные и опухолевые тромбоцитозы (Табл. 33).

Таблица 33. Тромбоцитозы

Тромбоцитоз	Причины
Реактивный	Спленэктомия, острая кровопотеря и острый гемолиз, послеоперационный период, злокачественные новообразования, ревматоидный артрит, язвенный колит, остомиелит и др.
Опухолевый	Миелопролиферативные заболевания (хронический миелолейкоз, миелофиброз, эритремия, мегакариоцитарный острый и хронический лейкозы, идиопатическая геморрагическая тромбоцитемия)

Тромбоцитопении представляют собой заболевания или синдромы, при которых количество тромбоцитов снижено. Тромбоцитопении являются результатом недостаточного образования, повышенного разрушения или потребления тромбоцитов. Различают наследственные и приобретенные тромбоцитопении.

Приобретенные тромбоцитопении могут наблюдаться при гиперспленизме, инфекционных заболеваниях, хронической интоксикации любого генеза, гипер- и метапластических поражениях костного мозга, лучевой и цитотоксической терапии и сопровождаются геморрагическим синдромом. Среди приобретенных тромбоцитопений наиболее часто встречаются иммунные и аутоиммунные формы (формы, при которых тромбоциты разрушаются антителами).

Наиболее известное и распространенное заболевание этой группы - **идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура**. Антитела при аутоиммунной тромбоцитопении вырабатываются против неизмененных тромбоцитарных антигенов, т. е. причиной их продукции является не изменение антигенной структуры тромбоцитов, а нарушение толерантности иммунной системы больного к собственным антигенам. Чаще всего аутоантитела бывают направлены против главных и наиболее иммуногенных белков тромбоцитов - комплекса мембранных гликопротеидов (ГП) IIb-IIIa и ГП Ib. Частота идиопатической тромбоцитопенической пурпуры составляет приблизительно 1/10000, при этом женщины заболевают приблизительно в 2 раза чаще, чем мужчины (в детском возрасте девочки и мальчики заболевают с одинаковой частотой). Развитие тромбоцитопении по аутоиммунному механизму может наблюдаться и при других патологиях, таких как системная красная волчанка и лимфопролиферативные заболевания.

Тромбоцитопатии - большая группа заболеваний и синдромов, в основе которых лежат нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью или дисфункцией тромбоцитов.

Патогенез тромбоцитопатий изучен недостаточно. Укорочение жизни тромбоцитов объясняют дефектом структуры их мембраны или энергетики клетки, вызванной дефицитом ферментов.

Дифференциальная диагностика этих форм очень затруднена, поскольку основным и чуть ли не единственным подтвержде-

нием наследственной патологии может служить наличие семейного анамнеза, а показателем аутоиммунного генеза – обнаружение антитромбоцитарных антител.

Тромбоцитопатии делят на наследственные и приобретенные.

Приобретенные тромбоцитопатии развиваются при разнообразных патогенных воздействиях и встречаются при многих болезнях и синдромах.

Приобретенные тромбоцитопатии развиваются в основном вследствие:

– нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (при уремии, циррозе печени, опухолях и паразитарных заболеваниях);

– потребления и структурного повреждения тромбоцитов (ДВС-синдром);

– блокады тромбоцитов протеинами (парапротеинемический гемобластоз).

Лейкоциты

Лейкоциты (WBC, white blood cell) - клетки крови, образующиеся в костном мозге и лимфатических узлах. Основной функцией лейкоцитов является защита организма от чужеродных агентов.

Подсчет лейкоцитов ведется визуально или с использованием гематологические анализаторов.

Референтные значения 4,0-9,0х10^9/л.

Лейкоцитозом называется увеличение общего количества лейкоцитов свыше 9,0х10^9/л. Лейкоцитоз может быть нейтрофильный, эозинофильный, моноцитарный, редко вследствие увеличения другого вида клеток.

Лейкоцитоз иногда может встречаться у здоровых людей, например:

– после приема пищи, особенно богатой белком;
– после значительной физической работы;
– на фоне выраженного психоэмоционального напряжения, с;
– после перегревания или охлаждения.

Лейкоцитоз в большинстве случаев отражает удовлетворительную реактивность системы костномозгового кроветворения в

ответ на действие внешних и внутренних стимуляторов лейкопоэза, хотя следует учитывать и возможность сосудистых реакций, перераспределение кровотока, изменения проницаемости эндотелия, а также пролиферацию ростков кроветворения при лейкозах.

Наиболее выраженный лейкоцитоз встречается при хронических и острых лейкозах, гнойных заболеваниях внутренних органов (абсцесс, гангрена и т. п.). Лейкоцитоз не характерен для брюшного тифа, паратифа, некоторых стадий сыпного тифа, а также для многих вирусных инфекций (грипп, корь, паротит, вирусный гепатит и др.), при которых увеличение количества лейкоцитов в периферической крови свидетельствует о развитии бактериальных и других осложнений. Исключение составляют вирусные заболевания дыхательных путей, оспа и некоторые другие.

Лейкопения — уменьшение числа лейкоцитов ниже $4{,}0 \times 10^9$/л. Лейкопения обусловлена угнетением лейкопоэза в кроветворных органах и наблюдается при многих патологических состояниях:

1. Вирусные инфекции (грипп, корь, краснуха, вирусный гепатит, СПИД и др.).
2. Некоторые бактериальные (брюшной тиф, паратифы, бруцеллез и др.), риккетсиальные (сыпной тиф, риккетсиоз и др.) и протозойные инфекции (малярия и др.).
3. Все виды генерализованной инфекции (септицемия, милиарный туберкулез и др.).
4. Гипоплазия и аплазия костного мозга (например, при апластических и гипопластических анемиях, действии на организм ионизирующего облучения и т. д.).
5. Побочное действие цитостатических препаратов, антибиотиков, сульфаниламидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, тиреостатиков и некоторых других медикаментов.
6. Агранулоцитоз, сопровождающийся выраженным уменьшением или исчезновением из периферической крови гранулоцитов (нейтрофилов) и других состояниях.

Лейкоцитарная формула

Лейкоцитарная формула - процентное соотношение разных видов лейкоцитов в мазке крови.

Изменения лейкоцитарной формулы сопутствуют многим заболеваниям и нередко являются неспецифическими (Табл. 34).

Таблица 34. Заболевания и состояния, сопровождающиеся сдвигом лейкоцитарной формулы

Сдвиг влево с омоложением (в крови присутствуют метамиелоциты, миелоциты)	Сдвиг влево с омоложением (в крови присутствуют метамиелоциты, миелоциты, промиелоциты, миелобласты и эритробласты)	Сдвиг вправо (уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов в сочетании с гиперсегментированными ядрами нейтрофилов)
Причины		
Острые воспалительные процессы; гнойные инфекции; интоксикации; острые геморрагии; ацидоз и коматозные состояния; физическое перенапряжение	Хронические лейкозы; эритролейкоз; миелофиброз; метастазы новообразований; острые лейкозы; коматозные состояния	Мегалобластная анемия; болезни почек и печени; состояния после переливания крови.

Лейкемоидные реакции

Иногда лейкоцитарная реакция бывает выражена очень резко и сопровождается появлением в крови молодых элементов кроветворения, вплоть до миелобластов. В таких случаях принято говорить о лейкемоидной реакции. **Лейкемоидные реакции** - изменения крови реактивного характера, напоминающие лейкозы по степени увеличения числа лейкоцитов или по морфологии клеток.

Изменения морфологии лейкоцитов

Пельгеровская аномалия

Среди всех наследственных патологий морфологии лейкоцитов Пельгеровская аномалия ядра относится к наиболее важ-

ной. Пельгеровская аномалия нейтрофилов - изменение крови, наследуемое по доминантному типу. Особенность развития пельгеровских лейкоцитов выражается главным образом в морфологическом изменении ядер нейтрофилов - нарушении процесса их сегментации (ядро старое, а форма его юная). Большинство пельгеровских нейтрофилов имеет однодолевое, несегментированное ядро.

Желательно во всех случаях для уточнения диагноза пельгеровской аномалии у пациента исследовать кровь родителей.

Нейтрофилы

В норме в крови присутствуют сегментоядерные нейтрофилы и относительно небольшое количество палочкоядерных нейтрофилов (1-4%). Основная функция нейтрофилов состоит в защите организма от инфекций, которая осуществляется главным образом с помощью фагоцитоза. Длительность полупериода циркуляции нейтрофильных гранулоцитов в крови равна 6,5 ч., затем они мигрируют в ткани. Время жизни гранулоцитов в тканях зависит от многих причин и может колебаться от нескольких минут до нескольких дней.

Нейтрофилез (нейтрофилия) - увеличение содержания нейтрофилов выше 8,0 х 10^9/л (Табл. 35).

Нейтропения - содержание нейтрофилов в крови ниже 1,5 х 10^9/л.

Таблица 35. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением количества нейтрофилов

Нейтрофилез	Нейтропения
Острые бактериальные инфекции: - локализованные (абсцессы, остеомиелит, острый аппендицит, острый отит, пневмония, острый пиелонефрит, сальпингит, менингиты гнойные и туберкулезный, ангина, острый холецистит, тромбофлебит и др.); - генерализованные (сепсис, перитонит, эмпиема плевры, скарлатина, холера и пр.); *Воспаление или некроз тканей:* - инфаркт миокарда, обширные ожоги, гангрена, быстро развивающаяся злокачественная опухоль с распадом, узелковый периартериит, острая атака ревматизма *Интоксикации экзогенные:* - свинец, змеиный яд, вакцины (чужеродный белок, бактериальные); *Интоксикации эндогенные***:** - уремия, диабетический ацидоз, подагра, эклампсия, синдром Кушинга; *Лекарственные воздействия;* *Миелопролиферативные заболевания* (хронический миелолейкоз, эритремия); Острые геморрагии.	*Бактериальные инфекции* (тиф, паратиф, туляремия, бруцеллез, подострый бактериальный эндокардит, милиарный туберкулез). *Вирусные инфекции* (инфекционный гепатит, грипп, корь, краснуха). *Миелотоксические влияния и супрессия гранулоцитопоэза*: - ионизирующая радиация; - химические агенты (бензол, анилин и др.); - противоопухолевые препараты (цитостатики и иммунодепрессанты); - недостаточность витамина В12 и фолиевой кислоты; - острый лейкоз, апластическая анемия. *Иммунный агранулоцитоз*: - гаптеновый (гиперчувствительность к медикаментам); - аутоиммунный (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз); - изоиммунный (у новорожденных, посттрансфузионный). *Перераспределение и секвестрация в органах:* - анафилактический шок; - спленомегалия различного происхождения; *Наследственные формы* (циклическая нейтропения, семейная доброкачественная хроническая нейтропения, хроническая нейтропения у детей).

Агранулоцитоз - резкое уменьшение числа гранулоцитов в периферической крови (ниже $0{,}5 \times 10^9$/л) вплоть до полного их ис-

чезновения. ведущее к снижению сопротивляемости организма к инфекции и развитию бактериальных осложнений. В зависимости от механизма возникновения различают миелотоксический и иммунный агранулоцитоз. Миелотоксический агранулоцитоз, развивающийся в результате действия цитостатических факторов, сочетается с лейкопенией, с тромбоцитопенией и нередко с анемией (т.е. панцитопения). Иммунный агранулоцитоз бывает главным образом двух типов: гаптеновый и аутоиммунный.

Дегенеративные изменения нейтрофилов

Дегенеративные изменения нейтрофилов возникают при различных патологических состояниях (инфекциях, воздействии химических веществ, заболеваниях кроветворного аппарата, действии проникающих излучений, попадании внутрь радиоактивных веществ и др.), и могут затрагивать и ядро, и цитоплазму.

Эозинофилы

Эозинофилы - клетки, фагоцитирующие комплексы антиген-антитело.

Термином **эозинофилия** обозначается увеличение числа эозинофилов в крови более 5% (>0,4х10^9/л). Наиболее часто сопровождаются эозинофилией паразитарные заболевания и атопическая аллергия. Поэтому для выяснения причины эозинофилии важное значение имеет исследование кала на предмет обнаружения кишечных паразитов, особенно в эндемичных районах. Наличие аллергического заболевания наиболее достоверно по сравнению с кожными пробами выявляет определение уровня сывороточного IgE.

При некоторых состояниях (фибропластический париетальный эндокардит, узелковый периартериит, лимфогранулематоз) могут наблюдаться гиперэозинофильные лейкемоидные реакции с эозинофильной гиперплазией костного мозга и инфильтрацией эозинофилами тканей.

Эозинопения - снижение содержания эозинофилов (< 0,05 х 10^9/л) - в большинстве случаев обусловлена повышением адренокортикоидной активности, которая приводит к задержке эозинофилов в костном мозге. Эозинопения особенно характерна для начальной фазы инфекционно-токсического процесса. Отсутст-

вие эозинофилов в крови встречается на первом этапе воспалительного процесса, при тяжелых гнойных инфекциях, шоке, стрессе, эклампсии и в родах, интоксикациях различными химическими соединениями, тяжелыми металлами.

Уменьшение числа эозинофилов в послеоперационном периоде свидетельствует о тяжелом состоянии больного.

Базофилы

Базофилы - клетки крови, содержащие в своей цитоплазме грубые лилово-синие гранулы.

Базофилия - повышение уровня базофилов крови (>0,2 х 10^9/л). Заболевания и состояния, при которых может выявляться базофилия:

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

Базопения - снижение уровня базофилов крови (< 0,01 х 10^9/л). Базопению установить достаточно трудно из-за малого содержания базофилов в норме.

Лимфоциты

Лимфоциты, являясь главными клеточными элементами иммунной системы, образуются в костном мозге, активно функционируют в лимфоидной ткани. Основные причины, приводящие к изменению содержания лимфоцитов в крови, отражены в таблице 36.

Таблица 36. Заболевания и состояния, сопровождающиеся изменением содержания лимфоцитов

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

Моноциты

Моноциты образуются в костном мозге из монобластов, относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров.

Моноцитоз - увеличение числа моноцитов в крови (>0,8 х 10^9/л) - сопровождает целый ряд заболеваний. При туберкулезе появление моноцитоза считается доказательством активного распространения туберкулезного процесса. При септических эндокардитах, вялотекущем сепсисе возможен значительный моноцитоз, который нередко встречается в отсутствие лейкоцитоза.

Относительный или абсолютный моноцитоз отмечается у 50 % больных с системными васкулитами.

Моноцитопения - уменьшение числа моноцитов (< 0,09 х 10^9/л). При гипоплазии кроветворения количество моноцитов в крови снижено.

Анемии

Анемия определяется как состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина, а также может являться результатом патологического снижения количества эритроцитов. Так как зрелые эритроциты полностью насыщены гемоглобином, то снижение количества эритроцитов означает и снижение уров-

ня гемоглобина. По данным ВОЗ (1998), из всех заболеваний крови на долю анемий приходится 90%.

Классификация анемий

Распространены две основные классификации анемий, одна из которых основана на кинетическом анализе созревания эритроцитов и их деструкции, другая - на морфологических критериях. И та, и другая могут рекомендоваться для использования, в трудных случаях предпочтительно пользоваться обеими.

Таблица 37. Кинетическая классификация анемий

Нарушения продукции эритроцитов (RPI < 2)
1. **Гипопролиферативные** А)Fe-дефицитный эритропоэз ♦ Недостаточность железа ♦ Анемия хронических заболеваний Б) Недостаточность эритропоэтина ♦ Заболевания почек ♦ Эндокринологическая патология В) Гипопластические анемии ♦ Апластическая анемия ♦ Парциальная эритроидная аплазия Г) Инфильтрация ♦ Лейкозы ♦ Метастатическая карцинома ♦ Миелофиброз
2. **Неэффективный эритропоэз** А) Мегалобластные анемии ♦ Витамин В12-дефицитная ♦ Недостаточность фолатов ♦ Другие причины Б) Талассемия В) Некоторые сидеробластные анемии
Увеличение продукции эритроцитов
А) Гемолитическая анемия ♦ Врожденная ♦ Приобретенная В) Острая постгеморрагическая анемия Г) Леченая алиментарная анемия

Классификация анемий на основе патогенеза:

I. Анемии вследствие и кровопотери

А) Острая постгеморрагическая анемия.

Б) Хроническая постгеморрагическая анемия.

II. Анемии вследствие нарушения образования эритроцитов и гемоглобина

А) Железодефицитная анемия.

Б) Анемии, обусловленные нарушением синтеза или утилизации ДНК и РНК (мегалобластные анемии):

- B_{12}- дефицитная анемия
- Фолиеводефицитная анемия

В) Анемии, обусловленные нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические анемии).

Г) Анемии, обусловленные угнетением пролиферации клеток костного мозг:

- Апластическая анемия

Д) Анемии хронических заболеваний.

III. Анемия вследствие усиленного кроворазрушения (гемолитические анемии)

1. Наследственные:

А) Связанные с нарушением структуры мембраны эритроцитов;

- Микросфероцитарная анемия Минковского-Шаффара.
- Врожденный элипсоцитоз (овалоцитоз).
- Абеталипопротеинемия (Синдром Бассена-Корнцвейга).
- Врожденный стоматоцитоз.

Б) Связанные с дефицитом ферментов в эритроцитах.

- Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;

В) Связанные с нарушением синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии).

- Серповидноклеточная анемия.
- Талассемия.

2. Приобретенные:

А) Иммунные;

1) Изоиммунные.

- Гемолитическая болезнь новорожденных

2) Аутоиммунные.

- Аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная неполными тепловыми агглютининами.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия, обусловленная полными холодовыми агглютининами (холодовая гемагглютининовая болезнь).
- Аутоиммунные гемолитические анемии, обусловленные тепловыми гемолизинами.
- Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия с двухфазными гемолизинами (анемия Доната-Ландштейнера).

Б) Гемолитические анемии, связанные с приемом лекарств.

В) Травматические (микроангиопатические) гемолитические анемии.

Г) Патологическое взаимодействие с активированным комплементом.

- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Д) Гемолитическая анемия, вызванная токсинами.

Е) Гемолитическая анемия, связанная с паразитарными инвазиями.

Ж) Гиперспленизм.

IV. Порфирии:

А) Эритропоэтические;

Б) Печеночные.

Ниже представлена краткая информация по некоторым видам анемий.

Острая постгеморрагическая анемия

Острая постгеморрагическая анемия - состояние, которое развивается в результате быстрой потери значительного объема крови. Независимо от патогенеза заболевания при острой постгеморрагической анемии включаются физиологические механизмы, направленные на восстановление объема циркулирующей крови, что отражается на лабораторных показателях крови.

Изменения картины крови происходят по фазам (в определенной последовательности) в связи с включением различных механизмов компенсации.

Во время первой фазы (1 - 2 дня) происходит спазм периферических сосудов, снижение объема сосудистого русла и поступление крови в системную циркуляцию из депо. Это приводит к тому, что, несмотря на абсолютное уменьшение массы эритроцитов, содержание гемоглобина и эритроцитов после кровопотери приближается к исходному и не отражает истинной степени анемизации. Отмечается лишь некоторое увеличение числа тромбоцитов и лейкоцитов со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Во второй фазе развивается гемодиллюция - поступление в кровеносную систему тканевой жидкости, в результате восстанавливается объем циркулирующей плазмы. Показатели красной крови — гемоглобин и эритроциты — прогрессивно и равномерно снижаются без снижения цветового показателя. Именно в этой фазе развивается анемия, которая носит первоначально нормохромный нормоцитарный характер.

Через 3 - 5 дней после кровотечения развивается ***ретикулоцитоз (третья фаза)*** с резким увеличением фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), что на фоне активного эритропоэза отражает регенераторную способность костного мозга, которая становится максимальной к 7 - 10 дню; лейкоцитоз может сохраняться на уровне 12—20 х 10^9мкл с ядерным сдвигом влево.

Появление полихроматофильных макроцитов приводит к увеличению MCV, и анемия может стать макроцитарной нормохромной. При сочетании ретикулоцитоза и повышенного MCV можно ошибочно диагностировать гемолитическую анемию.

После остановки кровотечения нормализация количества ретикулоцитов отмечается через 2 - 3 недели. Сохраняющийся ретикулоцитоз может свидетельствовать о продолжающемся кровотечении. Непосредственно после кровотечения может развиваться транзиторная тромбоцитопения, но через несколько часов, возникает тромбоцитоз и лейкоцитоз.

Минимальная кровопотеря, представляющая опасность для человека,- 500 мл, быстрая кровопотеря - 1/4 общего объема крови – может привести к шоку, а потеря половины объема крови несовместима с жизнью.

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия является самой распространенной анемией. Удельный вес среди всех анемий составляет 80%. Наряду с железодефицитной анемией существует скрытый дефицит железа, распространенность которого составляет около 30%. Основными причинами развития железодефицитной анемии являются недостаточное поступление железа с пищей, повышенная потеря либо повышенная потребность организма в железе. Чаще всего железодефицитная анемия диагностируется у женщин репродуктивного возраста, беременных и детей разных возрастных групп.

Причины недостаточности железа

Острая кровопотеря обычно не приводит к анемии, если кровотечение быстро купируется и запасы железа достаточны. Анемия, развивающаяся при острой кровопотере - нормоцитарная и нормохромная. Хроническое кровотечение, однако, может приводить к истощению запасов железа в связи с активацией биосинтеза гемоглобина. При этом наблюдается гипохромная, микроцитарная анемия.

Недостаточность железа может развиться и при потреблении продуктов, бедных железом. Это состояние достаточно часто встречается у новорожденных и связано с особенностями питания. Установлено, что 15-20% младенцев между 9 и 12 месяцами жизни имеют относительную недостаточность железа, и до 50% в популяции с низким уровнем жизни.

У взрослых недостаточность железа протекает субклинически и не всегда приводит к развитию анемии. 5% клинически здоровых женщин имеют хроническую железодефицитную анемию. Часто дефицит железа встречается при мальабсорбции, беременности, обильных месячных, у 40% женщин, занимающихся спортом, что обусловлено действием сочетанных причин: алиментарные, гастроинтестинальные кровотечения, гематурия, гемолиз.

В зависимости от состояния эритропоэтической активности костного мозга различают регенераторную и гипорегенераторную стадии, а в соответствии с лабораторными показателями - три степени тяжести железодефицитной анемии:

- легкую - содержание гемоглобина более 90 г/л;

- среднюю - 70 - 90 г/л;
- тяжелую - менее 70 г/л.

В общем анализе крови при железодефицитной анемии будет регистрироваться снижение уровня гемоглобина и эритроцитов. Умеренная эритроцитопения может проявляться при Hb <98 г/л, однако снижение эритроцитов <2 х 10^{12}/л для железодефицитной анемии не характерно.

При железодефицитной анемии будут регистрироваться изменения морфологических характеристик эритроцитов и эритроцитарных индексов, отражающих количественно морфологические характеристики эритроцитов.

При хронической недостаточности железа наблюдается гипохромия, а также различной степени выраженности микроцитоз. Также характерным является снижение показателей MCV, MCH и MCHC. При выраженной анемии может наблюдаться анизоцитоз (показатель RDW увеличен) и пойкилоцитоз. Микроциты при недостаточности железа нужно дифференцировать с сфероцитами.

Количество ретикулоцитов нормальное при неосложненных формах железодефицитной анемии. Наблюдается увеличение при сопутствующей кровопотере или алиментарной недостаточности железа.

Признаки хронической недостаточности железа представлены в таблице 38.

Таблица 38. Признаки хронической недостаточности железа

Ранние преклинические изменения
1. Отрицательный баланс железа
2. Снижение уровня гемосидерина в костном мозге
3. Снижение уровня ферритина в плазме крови
Дальнейшие изменения
1. Увеличение уровня протопорфирина в эритроцитах
2. Увеличение общей связывающей способности
3. Снижение уровня железа в плазме крови
Относительно поздние изменения
1. Анемия
2. Микроцитоз
3. Гипохромия

Анемия хронических заболеваний – достаточно частая патология и по частоте развития занимает второе место среди всех анемий (после железодефицитной анемии). Она развивается при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, сепсисе, туберкулезе, ревматоидном артрите, болезнях печени, онкологических заболеваниях, ИБС и др. Механизм развития гипохромной анемии при этих состояниях связан с перераспределением железа в организме (оно находится преимущественно в депо) и нарушением механизма реутилизации железа из депо. При вышеперечисленных заболеваниях происходит активация макрофагальной системы, когда макрофаги в условиях активации прочно удерживают железо, тем самым нарушая процесс его реутилизации. В общем анализе крови отмечается умеренное снижение гемоглобина (<80 г/л). Основным отличием от железодефицитной анемии являются:

• повышенный уровень ферритина сыворотки, что свидетельствует о повышенном содержании железа в депо;

• уровень сывороточного железа может сохраняться в пределах нормальных значений или быть умеренно сниженным;

• ОЖСС остается в пределах нормальных значений либо снижается, что говорит об отсутствии Fe-голодания сыворотки.

Мегалобластные анемии

Частота этой формы при обращении к гематологу составляет 9-10% всех анемий. Мегалобластные анемии объединяют группу приобретенных и наследственных анемий, характерным признаком которых является наличие в костном мозге мегалобластического типа кроветворения. Выделяют мегалобластные анемии вследствие дефицита витамина B_{12} или фолиевой кислоты. Сочетанный дефицит их встречается редко, только при нарушении кишечного всасывания. Чаще наблюдается изолированный дефицит витамина B_{12}.

Причины недостаточности витамина B_{12}:

1. Нарушения абсорбции витамина B_{12} в кишечнике - пернициозная анемия.
2. Недостаточное поступление с пищей.

3. Конкурентное потребление за счет глистной инвазии, микрофлоры кишечника.
4. Нарушение всасывания при заболеваниях тонкого кишечника (резекция, опухоль, хронические энтериты, синдром мальабсорбции).
5. Нарушения высвобождения из связи с белками.
6. Алиментарная недостаточность витамина B_{12} (в основном у вегетарианцев).
7. Наследственный дефицит транскобаламина, в результате чего нарушается доставка витамина B_{12} к местам использования и депо (встречается редко).
8. На фоне аутоиммунных процессов в крови могут появиться антитела против внутреннего фактора Кастла.

Недостаточность витамина B_{12} в течение от 1 года до 2 лет приводит к изменению MCV эритроцитов, в костном мозге обнаруживаются изменения, рассматриваемые как эритроидная гиперплазия и мегалобластные изменения. Анемия развивается в периферической крови 6-18 месяцами позже.

Количество эритроцитов резко снижено (до 1,0 - 1,5x10^9/л). Отмечается увеличение среднего объема эритроцитов (MCV > 100 фл) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH > 32 пг) – макроцитарная, гиперхромная анемия, при нормальных значениях средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) наблюдаются полихроматофилия, остатки ядерной субстанции (кольца Кебота, тельца Жолли), базофильная пунктация. У больных B_{12} -дефицитной анемией на фоне макроцитарной, гиперхромной анемии отмечается нормальное или сниженное относительное количество ретикулоцитов, однако их абсолютное содержание, независимо от относительного содержания, всегда уменьшено. Дефицит витамина B_{12} наиболее достоверно устанавливается по низкому его уровню в сыворотке (норма для взрослых 148 - 616 пмоль/л). В клинической практике надежным диагностическим тестом дефицита витамина B_{12} служит положительный ответ в виде ретикулоцитарного криза на введение минимальных доз витамина B_{12} (2 мкг/день в/м).

У большинства больных уменьшается количество лейкоцитов (главным образом за счет нейтрофилов). Отмечается сдвиг

лейкоцитарной формулы вправо - появляются гигантские гиперсегментированные нейтрофилы. Уменьшается количество эозинофилов, вплоть до их исчезновения, снижается количество моноцитов, относительный лимфоцитоз. Примерно у половины больных уменьшается количество тромбоцитов, иногда значительно.

Пернициозная анемия

Анемия Бирмера, или пернициозная анемия - аутоиммунное заболевание с образованием антител к париетальным клеткам желудка или внутреннему фактору Кастла.

В крови наблюдается макроцитарная анемия, с овальными эритроцитами и мегалобластными изменениями в костном мозге. За изменениями в костном мозге следует развитие анемии, тромбоцитопении и лейкопении (нейтрофилия), панцитопении.

В лабораторной диагностике данных анемий важное значение имеет ***тест Шиллинга:*** он предусматривает введение витамина B_{12}, меченного радиоактивным кобальтом, per os. Обычная доза 0,5-1,0 мг. Затем больному через 2 часа вводят 1,0 мг немеченого витамина подкожно или внутримышечно (для насыщения связывающих центров) для того, чтобы позволить меченному всосавшемуся витамину экскретироваться в мочу. У здоровых лиц более 8% меченого витамина экскретируется с мочой, а у больных с нарушенной абсорбцией витамина B_{12} - менее 5% (при пернициозной анемии этот показатель обычно менее 2%).

Используется также ***определение внутреннего фактора Кастла и антител к нему:*** антитела к внутреннему фактору обнаруживаются у 50-70% пациентов с пернициозной анемией и являются высокоспецифичными.

Еще одним тестом в диагностике пернициозных анемий является ***определение антител к париетальным клеткам:*** хронический атрофический гастрит и пернициозная анемия часто сопровождаются появлением аутоантител против париетальных клеток желудка. Антитела к париетальным клеткам присутствуют примерно у 90% пациентов с пернициозной анемией, у пациентов с атрофическим гастритом без пернициозной анемии (до 50%) и у 33% больных тиреоидитом.

Сидеробластные анемии

Сидеробластные анемии (железонасыщенные) — гипохромные микроцитарные гипорегенераторные анемии вследствие нарушения утилизации внутриклеточного железа для синтеза гемоглобина, несмотря на нормальное или повышенное содержание железа в митохондриях эритробластов. В результате в костном мозге увеличивается количество сидеробластов — нормобластов с характерным кольцевидным расположением гранул железа вокруг ядра (кольцевидные сидеробласты). Существует наследственная и приобретенная формы этой анемии.

Нарушение синтеза гемоглобина вызывает снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците; появляется популяция гипохромных микроцитов. У пациентов старше 60 лет (а также при врождённой форме у подростков) анемия может быть относительно тяжелой. В костном мозге — эритроидная гиперплазия, при окраске мазка на железо видны кольцевидные сидеробласты. В сыворотке крови обнаруживают увеличение количества ферритина и значительное увеличение содержания сывороточного железа с высоким насыщением трансферрина. Содержание ретикулоцитов снижено (гипорегенераторная анемия). Сочетание гипохромных микроцитарных клеток с нормоцитами или даже макроцитами — диагностический признак сидеробластной анемии.

Апластическая анемия

Апластическая анемия - группа врожденных и приобретенных заболеваний, характеризующихся резким угнетением костномозгового кроветворения, торможением процессов пролиферации и дифференцировки клеточных элементов с развитием глубокой панцитопении в периферической крови. Клиническая картина определяется анемическим и геморрагическим синдромами.

Картина периферической крови характеризуется панцитопенией: эритро-, лейко- и тромбоцитопенией. Выраженная анемия (концентрация гемоглобина может падать до 20 - 30 г/л, количество эритроцитов 0,7 - 2,5х10^9/л), носит нормохромный характер, с умеренным анизоцитозом с тенденцией к макроцитозу, пойкилоцитозу. Уровень сывороточного железа обычно повышен с почти полным насыщением железосвязывающей способности.

Концентрация в сыворотке и экскреций данного микроэлемента с мочой при апластических анемиях значительно превышает аналогичные показатели для анемий другого происхождения с такой же концентрацией гемоглобина. СОЭ обычно увеличена до 40 - 60 мм/ч.

Пунктат костного мозга в подавляющем большинстве случаев очень беден и содержит небольшое количество гемопоэтических клеток, большинство из которых составляют лимфоциты.

Важнейшим методом для диагностики апластических анемий и оценки костномозгового кроветворения при этих заболеваниях является гистологическое исследование кроветворения с помощью трепанобиопсии, которая обнаруживает значительное преобладание жировой ткани над деятельным костным мозгом.

Гемолитические анемии

Гемолитические анемии - большая гетерогенная группа анемий, возникающая в результате патологического преждевременного разрушения эритроцитов в кровеносных сосудах или в клетках ретикулогистиоцитарной системы, причем разрушение эритроцитов преобладает над их образованием. Появление патологического гемолиза связано с наследственным или приобретенными изменениями строения и функции самих эритроцитов, или с воздействием на нормальные эритроциты каких-то внешних факторов, которые вызывают их разрушение.

При гемолитической анемии гемолиз резко нарастает, поэтому в крови увеличивается содержание свободного билирубина, усиливается его экскреция в желчь, нарушая ее коллоидную стабильность, и создаются предпосылки к развитию холелитиаза.

Ценным показателем гемолиза является уровень гаптоглобина: чем интенсивнее гемолиз, тем больше расходуется гаптоглобина; при этом его расход превышает синтетическую способность печени (гаптоглобин синтезируется в печени, принадлежит к классу α_2-глобулинов), в связи с чем уровень гаптоглобина резко снижается, что наблюдается, прежде всего, при внутрисосудистом гемолизе. В моче определяется свободный гемоглобин, а через несколько суток – гемосидерин.

Гемолитическая болезнь новорождённых (ГБН)

Гемолитическая болезнь новорождённых - заболевание, в основе которого лежит гемолиз эритроцитов плода и новорождённого, связанный с несовместимостью крови матери и плода по эритроцитарным антигенам.

Гемолитическая болезнь новорождённых развивается преимущественно в результате несовместимости крови матери и плода по резус-фактору (Rh-фактору) или групповым антигенам, реже - по другим антигенным системам из-за их меньшей иммуногенности.

- Rh-конфликт возникает, если у Rh-отрицательной женщины плод имеет Rh-положительную кровь.
- AB0-конфликт развивается при наличии 0(I) группы крови у женщины, а у плода - A(II) (в 2/3 случаев) или B(III) (в 1/3 случаев).

При несовместимости крови матери и плода по AB0- или Rh- гемолитическая болезнь новорождённых развивается в 3-6%. Существует мнение, что гемолитическая болезнь новорождённых по системе AB0 развивается не реже, а даже чаще, чем по Rh-фактору, но протекает в большинстве случаев легче, и её нередко не диагностируют. В последние годы увеличилось количество детей с тяжёлыми формами гемолитической болезни новорождённых по системе AB0, особенно при наличии у новорождённых B(III) группы крови.

Различают отёчную (2%), желтушную (88%), анемическую (10%) формы заболевания.

Выделяют антенатальную и постнатальную диагностику.

Прежде всего, необходима **антенатальная диагностика** возможного иммунного конфликта. Учитывают несовместимость крови родителей по эритроцитарным антигенам, акушерско-гинекологический и соматический анамнез матери (предшествующие аборты, мертворождения, выкидыши, рождение больных детей, гемотрансфузии без учёта Rh-фактора). Во время беременности не менее трёх раз определяют титр противорезусных антител в крови Rh-отрицательной женщины. Величина титра имеет относительное значение, так как обнаружение в крови беременной антител позволяет лишь предположить вероятность заболе-

вания плода. Тип кривой изменений титра Rh-антител в динамике («скачущий», т.е. с резкими колебаниями) имеет большее прогностическое значение, чем степень его повышения. В случае установления риска иммунного конфликта исследуют околоплодные воды, полученные методом трансабдоминального амниоцентеза. Определяют оптическую плотность билирубина, концентрацию белка, глюкозы, железа, меди, Ig и др. На развитие гемолитической болезни новорождённых при УЗИ указывают утолщение плаценты, её ускоренный рост за счёт возможного отёка, многоводие, увеличение размеров живота плода за счёт гепатоспленомегалии.

Постнатальная диагностика ГБН основана в первую очередь на клинических проявлениях заболевания при рождении или вскоре после него (желтуха, анемия, гепатоспленомегалия). Большое значение имеют лабораторные данные (повышение концентрации неконъюгированного билирубина, эритробластоз, ретикулоцитоз, положительная проба Кумбса при Rh-конфликте). Все показатели учитывают в комплексе и по возможности в динамике.

В таблице 39 представлены некоторые обобщенные сведения о гемолитических анемиях.

Таблица 39. Гемолитические анемии

Причины	Диагностика	Лечение
Механическое повреждение эритроцитов – Протезированные клапаны сердца. – Травма. – Термическое повреждение	Анамнез, физикальное исследование, мазок периферической крови, гемосидеринурия, микросфероциты	Симптоматическое
Депонирование крови	Гепатоспленомегалия	Спленэктомия[(a)]
Гиперспленизм	Гепатоспленомегалия	Лечение основного заболевания
Ауто - и изоиммунные анемии	Анамнез, микросфероциты, положительная прямая проба Кумбса	Кортикостероиды, цитостатики, иммуноглобулин для в/в введения, спленэктомия[(a)]

Отравления	Анамнез, клиническая картина отравления, выявление токсического вещества, исследование функции почек, посев, микросфероциты	Лечение основного заболевания, поддерживающая и детоксикационная терапия
Электролитные нарушения	Осмоляльность, уровень фосфора плазмы, микросфероциты	Коррекция электролитных нарушений
Болезнь Вильсона	Анамнез, физикальное исследование, уровни меди и церулоплазмина в крови	Пеницилламин
Инфекции	Клиническая картина инфекции, посев, титр антител	Антибиотики, симптоматическая терапия
Паразитарные инфекции	Анамнез, выявление паразитов в мазках крови	Антипаразитарные препараты
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Угнетение кроветворения, кислотная проба (проба Хэма), сахарозная проба	Кортикостероиды
Наследственные заболевания	Семейный анамнез, общий анализ крови, мазок периферической крови	
Мембранные дефекты эритроцитов	Морфология эритроцитов	
Наследственный микросфероцитоз	Осмотическая устойчивость и мембранные белки эритроцитов	Спленэктомия
Наследственный эллиптоцитоз	Осмотическая устойчивость и мембранные белки эритроцитов	Спленэктомия
Наследственный стоматоцитоз	Катионы и осмотическая устойчивость эритроцитов	Спленэктомия[(a)]
Ксероцитоз	Катионы и осмотическая устойчивость эритроцитов	Редко необходимо
Наследственная абеталипопротеидемия	Клиническая картина, акантоциты	Редко необходимо

Заболевания печени	Диагностика основного заболевания, акантоциты, мишеневидные эритроциты	Лечение основного заболевания
Дефицит витамина Е	Недоношенность, отеки, тромбоцитоз	Альфа-токоферол
Ферментопатии	Семейный анамнез, мазок периферической крови, активность ферментов	Спленэктомия[(a)]
Дефицит Г-6-ФДГ	Микросфероциты, тельца Гейнца, снижение активности Г-6-ФДГ	Избегать лекарственных средств, вызывающих гемолиз
Серповидноклеточная анемия	Серповидные эритроциты, проба на серповидную деформацию эритроцитов	Поддерживающее
Талассемия	Базофильная зернистость эритроцитов, мишеневидные эритроциты	Спленэктомия[(a)]
Гемоглобинопатии С, Е	Мишеневидные эритроциты	Спленэктомия[(a)]
Нестабильный гемоглобин	Базофильная зернистость эритроцитов, тельца Гейнца, проба на термолабильность гемоглобина, сродство гемоглобина к кислороду	Спленэктомия[(a)] Избегать лекарственных средств, вызывающих гемолиз
(а) Эффективна в некоторых случаях		

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Гемостаз – это совокупность механизмов, отвечающих в физиологических условиях за поддержание в жидком состоянии циркулирующей по сосудам крови.

Система гемостаза включает следующие этапы:

1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (первичный).
2. Коагуляционный гемостаз (вторичный).
3. Фибринолиз.

Составляющие элементы первичного гемостаза:

А. Сосуды и ткани:

– капилляры, артериолы, венулы – спазмируются в ответ на выделение сосудосуживающих субстанций, таких как серотонин, адреналин, норадреналин;

– сосуды большого и среднего калибра – рефлекторный спазм;

– эндотелий сосудов в неповрежденном виде обладает антикоагуляционными свойствами (гепариноиды на поверхности эндотелия), а при повреждении становится мощным прокоагулянтом.

Б. Морфологические элементы крови:

– тромбоциты;

– эритроциты;

– лейкоциты.

Роль тромбоцитов в гемостазе:

– на поверхности тромбоцитов происходит большинство реакций плазменного гемостаза;

– адгезия тромбоцитов – способность активированных тромбоцитов прилипать к стенке сосуда на месте повреждения;

– агрегация тромбоцитов – способность их прилипать друг к другу с образованием агрегатов.

Коагуляционный гемостаз

Коагуляционный гемостаз обеспечивается протеолитической активацией плазменных факторов, в результате из растворимого белка фибриногена образуется нерастворимый фибрин. Ключевой реакцией гемостаза является генерация тромбина.

Плазменные факторы коагуляции:

Фактор I фибриноген – белок, который синтезируется в печени. Концентрация фибриногена в крови составляет около 2-5 г/л. Уменьшение концентрации фибриногена в крови менее 1 г/л пациенту кровотечением.

Фактор II протромбин – гликопротеид, синтезируется в печени. Для синтеза этого фактора необходим витамин К. В результате воздействия на него мультиферментного комплекса протромбиназы образуется ключевой фермент гемостаза – тромбин. Тромбин – фермент гемостаза, превращает фибриноген в фибрин, чем обеспечивает образование тромба.

Фактор III тканевой фактор – рецепторный белок мембраны клеток, находится во всех органах и тканях организма, в том числе и эндотелии сосудов. Является рецептором для VII фактора и обеспечивает активацию гемостаза.

Фактор IV кальций – участвует во всех этапах плазменного гемостаза.

Фактор V проакцелерин – синтезируется в печени, принимает участие в активации протромбина, являясь частью мультиферментного комплекса протромбиназы. При недостатке развивается парагемофилия.

Фактор VI/VII проконвертин/конвертин – витамин К зависимый белок, синтезирующийся в печени. Около 1% циркулирует в крови в активной форме VIIa. VIIa на поверхности поврежденного эндотелия образует комплекс с тканевым фактором ТФ, который, в свою очередь, активирует фХ, таким образом обеспечивая генерацию микроколичеств тромбина, что играет ключевую роль в усилении процесса свертывания крови.

Факторы VIII, IX, XI – являются антигемофильными факторами. Активированные факторы VIIIa и IXa составляют на фосфолипидной поверхности мембран теназный комплекс (от

английского слова ten - десять), который образует главный компонент протромбиназы – фактор Ха.

Фактор X фактор Стюарта – является ключевым энзимом протромбиназы, которая трансформирует протромбин в тромбин.

Фактор XII Хагемана – фактор контакта. Дефицит этого фактора обычно клинически не проявляется.

Фактор XIII – фибринстабилизирующий фактор. Образует Д=Д связи в нестабильном полимере фибрина, что стабилизирует последний.

Тесты оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза

Определение **количества тромбоцитов** используется в качестве скрининговой оценки тромбоцитарного звена гемостаза. Данный тест включен в панель диагностики и контроля течения синдрома ДВС и имеет принципиальное значение при диагностике тромбоцитопений, индуцированных гепаринотерапией. Референтные значения количества тромбоцитов зависят от метода, которым производится подсчет. Так, если применяется мануальный метод подсчета в камере Горяева, нормальное содержание тромбоцитов в крови составляет 180 000-320 000/мкл. В случае использования гематологических счетчиков верхний диапазон нормы может увеличиваться и составлять 450000/мкл или для некоторых анализаторов - до 550000/мкл.

Количество тромбоцитов обязательно должно быть оценено перед началом гепаринотерапии. Уровень тромбоцитов менее 20000/мкл (для терапевтических больных) и менее 50000/мкл (для хирургических) является показанием для немедленного переливания тромбоцитарной массы.

Стандартизированное время кровотечения по Айви является тестом, оценивающим функцию первичного гемостаза. Увеличение времени кровотечения при нормальном числе тромбоцитов указывает на нарушение их функции (время кровотечения увеличивают также аспирин и нестероидные противовоспалительные средства - НПВС), что в дальнейшем требует оценки агрегационных свойств тромбоцитов. Метод не выявляет нарушений коагуляционного гемостаза и не отражает состояние сис-

темы гемостаза в целом. ***Нормальные значения этого теста - менее 7 минут.***

Тесты оценки коагуляционного гемостаза

В основе большинства лабораторных тестов оценки плазменного звена гемостаза лежит клотинговый метод.

Принцип всех клотинговых тестов основан на определении времени (их называют хронометрические) образования фибринового сгустка (clot - сгусток) после добавления в исследуемую плазму ионов кальция и активатора того этапа коагуляционного гемостаза, который нас интересует.

К основным тестам оценки коагуляционного гемостаза относят:

1. Протромбиновое время.
2. Активированное частичное тромбопластиновое время.
3. Тромбиновое время.
4. Определение концентрации фибриногена.
5. Определение концентрации продуктов деградации фибрина.

Протромбиновое время (ПВ)

Определение**:** Протромбиновое время относится к клотинговым хронометрическим тестам и оценивает внешний путь активации X фактора. Данный тест высоко чувствителен к активности VII и X факторов. В меньшей степени протромбиновое время реагирует на дефицит фибриногена, V фактора и протромбина. Зависит также от ингибиторов свертывания, в частности, антитромбина, однако удлиняется этот тест только в присутствии в плазме значительных концентраций гепарина, в связи с этим протромбиновое время не рекомендуется для контроля лечения гепарином. Дефицит факторов внутренней активации X фактора (VIII, IX, XI, XII) данным тестом не определяется.

Способы выражения ПВ:

1. *Протромбиновый индекс (ПТИ)* = $ПВ_{стандартной\ плазмы}$/ $ПВ_{больного}$, норма 0,8-1,2. Увеличение свидетельствует о гиперкоагуляции, а уменьшение – о гипокоагуляции.

2. *Протромбиновое отношение (ПО или PR)* = $ПВ_{больного}$ /$ПВ_{стандартной\ плазмы,}$ норма 0,94 – 1,1.

3. *Международное нормализованное отношение (МНО или INR)*, которое рассчитывается следующим образом: МНО = $ПО^{МИЧ}$, где МИЧ (ISI) - международный индекс чувствительности, соотносящий активность тканевого фактора из животных источников со стандартом тканевого фактора у человека. Терапевтический диапазон МНО для лечения пероральными антикоагулянтами венозного тромбоэмболизма составляет для большинства случаев 2 – 3.

Показание для определения протромбинового времени:

1. Использование МНО рекомендовано ВОЗ для контроля при лечении непрямыми антикоагулянтами. Для контроля ориентируются на терапевтические диапазоны МНО. Так, эффективной дозой варфарина для лечения венозного тромболизиса считается та, которая увеличивает МНО до 2–3. При ведении больных с искусственными клапанами сердца значения МНО должны быть в диапазоне 3 – 4.

2. Протромбиновое время рекомендуется Международным обществом тромбозов и гемостаза для диагностики синдрома ДВС.

3. Протромбиновый индекс (время) используется для оценки синтетической функции печени.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)

АЧТВ относится к группе клотинговых тестов оценки коагуляционного гемостаза и позволяет оценить контактный (внутренний) путь активации X фактора.

Принцип теста: определяют время свертывания бедной тромбоцитами цитратной плазмы в присутствии оптимального количества кальция, а также контактного активатора XII фактора и имитатора фосфолипидной поверхности – частичного тромбопластина.

Данный тест особенно чувствителен к дефициту VIII, IX и V факторов. Референтные значения АЧТВ устанавливаются в каждой конкретной лаборатории, выполняющей исследование.

Показания к применению:

1. Контроль терапии нефракционированным гепарином (НФГ).

Терапевтический уровень НФГ в крови соответствует 1,5 –

2,5 кратному увеличению АЧТВ по сравнению со средними нормальными значениями.

2. Скрининг врожденного дефицита факторов (особенно VIII, IX).
3. Оценка эффективности заместительной терапии гемофилии.
4. Скрининг антифосфолипидного синдрома.

Удлинение АЧТВ наблюдается:

1. Лечение нефракционированным гепарином или герудином.
2. Дефицит VIII, IX и V факторов. АЧТВ удлиняется при уровне факторов менее 30% от нормы.
3. Коагулопатия потребления.
4. Присутствие в крови пациента иммунных антикоагулянтов и ПДФ.
5. Болезнь фон Виллебранда.
6. Гипо- и дисфибриногенемия.
7. Период новорожденности – физиологическое удлинение АЧТВ.

Тромбиновое время

Тромбиновое время относится к клотинговым тестам и оценивает активность последнего этапа коагуляционного гемостаза – фибринообразование. Метод основан на определении времени образования фибринового сгустка при добавлении в цитратную плазму стандартного раствора низкоактивного тромбина. Образование сгустка фиксируется при помощи коагулометра по изменению оптической плотности.

Показания для проведения определения тромбинового времени:

– Диагностика врожденной и приобретенной а/гипофибриногенемии.

– Диагностика дисфибриногенемии (нарушении структуры фибриногена).

– Контроль эффективности фибринолитической терапии (эффективный фибринолиз наблюдается при удлинении тромбинового времени более чем в 1,5 раза от средних нормальных значений).

– Диагностика синдрома ДВС, особенно острых и подострых форм – тромбиновое время прямо зависит от уровня фибриногена и продуктов деградации фибрина.

Трудности интерпретации:

1. Влияние лекарственных препаратов:
   - удлиняется в присутствии пенициллина и протамин-сульфата.
2. Физиологическое удлинение в период новорожденности.
3. Удлиняется на фоне гипоальбуминемии (например, у больных с нефротическим синдромом). Нормализация происходит при добавлении к плазме человеческого альбумина.

Определение уровня фибриногена

Предпочтительным методом определения является клотинговый тест по Клаусу, который стандартизирован (в отличие от гравиметрического метода, который не может быть подвергнут контролю качества) и обладает достаточной чувствительностью и специфичностью. *Референтные значения - 2,0-4,0 г/л.*

Показания к исследованию:

– Оценка уровня потребления факторов свертывания при синдроме ДВС.

– Оценка синтетической функции печени.

– Наследственные нарушения синтеза фибриногена.

– Тромболитическая терапия (у 20% пациентов снижение фибриногена не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии реперфузии).

– Оценка риска тромботических осложнений в группе пациентов с атеросклерозом. Увеличение уровня фибриногена является независимым фактором риска тромбоза.

Гемостатический минимум концентрации фибриногена – 1 г/л. Уменьшение уровня фибриногена менее этого порога может осложниться кровотечением.

Следует помнить, что фибриноген является белком острой фазы, и рост его концентрации наблюдается при:

1. Остром воспалении.
2. В послеоперационном периоде.
3. Злокачественных новообразованиях.

Продукты деградации фибриногена/ фибрина (ПДФ)

Среди методов определения ПДФ можно выделить:

1. **Тесты паракоагуляции:** этаноловый и протаминсульфатный тесты качественно обнаруживают комплексы мономеров фибрина с ПДФ за счет того, что комплексы мономеров фибрина и ПДФ в присутствии этилового спирта или протаминсульфата способны полимеризоваться и образовывать гель. Тесты характеризуются высокой чувствительностью и низкой специфичностью. Это значит, что их положительный результат свидетельствует об активации системы тромбинообразования и/или фибринолиза. В это же время отрицательные результаты этих тестов диагностического значения не имеют.
2. **Иммунологические полуколичественные тесты выявления ПДФ:** основаны на использовании латексных частиц (тесты агглютинации латекса) или стандартных эритроцитов (реакция гемагглютинации) с адсорбированными на них антителами к фибриногеновым антигенам (fibrinogen-fibrin related antigen - FRA). Этот полуколичественный тест характеризуется высокой чувствительностью к патологии, связанной с активацией процессов тромбообразования, и особенно фибринолиза. Специфичность теста значительно выше по сравнению с тестами паракоагуляции. *У здоровых людей диапазон концентрации ПДФ составляет 1 – 5 мкг/мл.* Диагностическим порогом для диагностики синдрома ДВС является уровень более 500 мкг/мл. При тромбозах глубоких вен и ТЭЛА уровень ПДФ обычно находится в диапазоне 5 – 500 мкг/мл. Рост ПДФ наблюдается также при лечении тромболитиками, при инфаркте миокарда, заболеваниях печени.
3. **Определение уровня Д-димеров**.

На сегодняшний день Д-димеры являются наиболее приемлемым диагностическим маркером развития синдрома ДВС, а также эффективным диагностическим тестом в ведении пациентов с подозрением на наличие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются одними из наиболее опасных осложнений, с которыми врачи - клиницисты сталкиваются в повседневной практике. Оп-

ределение объективных диагностических критериев этих осложнений позволяет быстро поставить правильный диагноз и рано начать адекватную терапию. Одним из таких критериев может быть уровень Д-димера в плазме крови.

Клиническое применение определения уровня Д-димеров:

- Диагностика, контроль течения, оценка эффективности течения синдрома ДВС:

– Д-димер может быть использован как эффективный маркер пре-ДВС.

– Д-димер является эффективным маркером развития ДВС и включен вместе с протромбиновым временем, уровнем фибриногена и количеством тромбоцитов в лабораторный скрининг ДВС.

– Д-димер вместе с уровнем активности антитромбина и количеством тромбоцитов является эффективным критерием для оценки течения ДВС и результативности терапии этого синдрома.

- Исключение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.
- Мониторинг гепаринотерапии и гепаринопрофилактики:

– Д-димеры являются прогностическим маркером в мониторинге антикоагулянтной терапии гепарином всех клинических состояний, сопровождающихся тромбозом.

– Нормализация концентрации Д-димеров в плазме больных, получавших лечение гепарином, свидетельствует о регрессии тромбоза; сохраняющийся же рост Д-димеров во время лечения является показателем неблагоприятного прогноза.

ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование спинномозговой жидкости

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), ликвор (Liquor cerebrospinalis) – прозрачная, бесцветная жидкость, заполняющая полости желудочков мозга, субарахноидальное пространство головного мозга и спинномозговой канал, периваскулярное и перицеллюллярное пространства ткани мозга. Объем циркулирующего ликвора у взрослых в норме составляет 90–150 мл, у новорожденных – 10-60 мл. За сутки образуется около 500 мл (0,35мл/мин), время полного замещения – 6-8 часов.

Показания для исследования ЦСЖ:

- Нейроинфекции (менингизм, менингиты, энцефалиты и др.).
- Нарушение мозгового кровообращения.
- Черепно-мозговые и спинномозговые травмы.
- Неоплазии ЦНС.
- Аутоиммунные поражения ЦНС.

Наиболее частым способом забора ликвора является люмбальная пункция. Эта процедура осуществляется в операционной, перевязочной или в палате со строгим соблюдением правил асептики.

Объем исследований, проводимых в спинномозговой жидкости:

А. Обязательные исследования:

– давление ликвора;

– определение физических свойств (количество, цвет, прозрачность);

– цитоз и его характер, “истинный” цитоз;

– белковые осадочные реакции (реакция Панди и Нонне-Апельта);

– концентрация общего белка;

– концентрация глюкозы;

– бактериоскопические исследования (по показаниям).

Б. Дополнительные исследования:

– микробиологические исследования;

– биохимические исследования (концентрация лактата, активность лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, уровень С-реактивного белка, электрофоретическое разделение белков ЦСЖ, определение специфических белков (иммуноглобулины, основной белок миелина и др.), опухолевые маркеры (альфа-фетопротеин, бета-глюкуронидаза, карциномоэмбриональный антиген (CEA), человеческий хориогонадотропин (HCG).

Определение ликворного давления

Для измерения ликворного давления после появления спинномозговой жидкости к пункционной игле тотчас же присоединяют водный манометр. В норме в поясничном отделе оно колеблется от 100 до 180 мм водн. ст. при горизонтальном положении, в положении сидя за счет гидростатического давления оно повышается до 250-300 мм водн. ст.

Увеличение давления ликвора наблюдается при:

а) внутричерепных объемных процессах (опухоли, абсцессы, гематомы);
б) инфекционных поражениях ЦНС;
г) хронической сердечной недостаточности;
д) субарахноидальных кровоизлияниях;
е) отеке мозга.

Уменьшение ликворного давления обнаруживается при:

а) циркуляторном коллапсе;
б) тяжелой дегидратации;
г) гиперосмоляльном синдроме;
е) синдроме ликвореи;
ж) блоке субарахноидального пространства, например опухолью.

Определение физических свойств

Оценка физических свойств ликвора (цвет, прозрачность) проводится до и после центрифугирования во всех доставленных пробах ликвора. В норме спинномозговая жидкость прозрачная и бесцветная.

Цвет

Розовый или кровянистый цвет может быть обусловлен примесью крови при свежих субарахноидальных кровоизлияниях или свежих кровоизлияниях в вещество мозга (при наличии связи очага кровоизлияния с ликворными путями), а также при травме

мозга. *Ксантохромия* – слаборозовое, оранжевое, желтое, бурое или коричневое окрашивание ликвора, появляющееся в результате метаболизма выходящего из эритроцитов гемоглобина. Розовый или оранжевый цвет ликвора после центрифугирования связан с наличием в нем оксигемоглобина. Наблюдается при свежих субарахноидальных кровоизлияниях, а также при выходе из сосудов эритроцитов вследствие застоя в венозном кровотоке и циркуляции ликвора. Желтый цвет спинномозговой жидкости обусловлен биливердином и билирубином. Ксантохромия, обусловленная наличием этих пигментов в ликворе, отмечается при старых субарахноидальных кровоизлияниях, туберкулезном менингите, внутричерепных гематомах. Следует помнить, что ксантохромия ликвора практически всегда выявляется у недоношенных новорожденных.

Прозрачность

В норме ЦСЖ прозрачная. Помутнение связано с развитием патологического процесса и может быть обусловлено двумя причинами: увеличением числа клеток (лейкоцитов в количестве более 400 в мкл (1200/3) или эритроцитов в количестве более 500 в мкл.) или большим содержанием бактерий. Появление фибриновой пленки в спинномозговой жидкости отмечается при туберкулезном менингите.

Микроскопическое исследование ликвора

Цитологическое исследование ликвора складывается из: 1) подсчета общего количества клеток в камере Фукса-Розенталя (цитоз), 2) дифференцирования клеточных элементов (цитограмма ликвора) в препаратах, приготовленных после седиментации или центрифугирования и окраски азур-эозином по Нохту, Паппенгейму-Крючкову или Романовскому-Гимзе.

Общие принципы оценки цитоза и его характера в ликворе включают: (1) для определения цитоза и его характера всегда используется ликвор из последней пробирки; (2) время от момента забора ликвора и подсчета цитоза не должно превышать 30-60 мин.; (3) подсчет истинного цитоза показан при наличии примеси крови в ликворе; (4) препарат для приготовления окрашенного мазка ликвора готовят при помощи цитоцентрифугирования или с использованием седиментационной камеры Слайка; (5) при

оценке цитоза и его характера в ликворе необходимо учитывать место забора цереброспинальной жидкости и возраст пациента.

Подсчет количества эритроцитов в ЦСЖ проводится в камере Горяева или Фукса-Розенталя и выражается количеством эритроцитов в 1 мкл. Одновременно определяют морфологические особенности эритроцитов для дифференциальной диагностики субарахноидального кровоизлияния и случайной (“путевой”) примеси крови в ликворе. Так, наличие “выщелоченных” эритроцитов (эритроцитов-теней) свидетельствует о попадании крови в спинномозговую жидкость до проведения люмбальной пункции, т.е. о субарахноидальном кровоизлиянии.

Любая патология, затрагивающая оболочки мозга, может приводить к увеличению количества лейкоцитов в ликворе (плеоцитозу); степень плеоцитоза будет зависеть от типа патологического процесса, его продолжительности и интенсивности. Особенно выражен плеоцитоз при тяжелых острых инфекционных менингитах. Выраженность плеоцитоза зависит не только от этиологии (бактерии, вирусы) процесса, но и от стадии болезни, характера, объема и срока начала проводимых лечебных мероприятий, включая и этиотропную терапию.

Особенно ярко выражен плеоцитоз при острых бактериальных менингитах. Данная патология характеризуется увеличением количества лейкоцитов в ликворе более 1000 в мкл.

В то же время, отсутствие плеоцитоза не может полностью исключить органическое поражение головного мозга и менингеальных оболочек. В некоторых случаях, особенно на начальных стадиях заболевания, цитоз в ликворе может быть не выражен или даже в норме. Следует отметить, что у 4% пациентов с острыми бактериальными менингитами плеоцитоз в ликворе отсутствует. Острые бактериальные менингиты протекают с преобладанием в ликворе нейтрофильных лейкоцитов, а при вирусных инфекциях, хронических заболеваниях ЦНС, нейросифилисе и туберкулезном менингите превалируют мононуклеары.

Однако имеются сообщения о преобладании нейтрофилов в 20-75% случаев в ликворе, полученном в результате первой пункции при вирусных менингитах. Кроме того, около 10% случаев бактериального менингита сопровождаются лимфоцитарным плеоцитозом.

Еще одним исключением является туберкулезный менингит, при котором картина в ликворе сочетает в себе признаки острой бактериальной и хронической инфекции ЦНС. В данном случае доминирующими клетками в ликворе являются лимфоциты, хотя также отмечается и увеличение нейтрофилов. Уремия может приводить в лимфоцитозу в ликворе в 25% случаев.

Определение характера цитоза (цитограмма ликвора)

У взрослых в норме цитоз в спинномозговой жидкости обусловлен лимфоцитами (60%±20%) и моноцитами (30%±15%), количество нейтрофилов может составлять 2%±2%. У новорожденных количество лимфоцитов 20%±15%, моноцитов – 70%±20%, нейтрофилов – 4%±4%.

При различной патологии может изменяться как количественный, так и качественный клеточный состав ликвора. Происхождение клеточных элементов в спинномозговой жидкости двояко. Для лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, плазматических и бластных клеток – это гематогенный путь. Гистиогенный путь для гистиоидных элементов: моноцитов, макрофагов, тканевых базофилов, арахноидальных клеток, клеток эпендимы, злокачественных новообразований ЦНС и метастазирующих из других органов и тканей.

Выраженный лимфоидный плеоцитоз наблюдается при вирусных менингитах, нейросифилисе, рассеянном склерозе, хронической стадии туберкулезного менингита, реактивном асептическом менингите.

Нейтрофилия характерна для ликвора при локальных и диффузных лептоменингитах, острой фазе туберкулезного менингита. При абсцессах мозга, церебральном и спинальном сифилисе нейтрофильная реакция может варьировать. При вирусных менингитах она кратковременная и слабо выраженная.

Эозинофилия ликвора наблюдается при цистицеркозе, эхинококкозе мозга, при эозинофильных менингитах. В небольшом количестве (2-3%) базофилы появляются в ликворе при туберкулезном менингите, внутримозговых кровоизлияниях, могут накапливаться при опухолях мозга, гидроцефалии, лекарственной интоксикации. Базофилы обнаруживаются в ликворе при тяжело протекающих нейроинфекциях, особенно у детей.

Плазматические клетки в нормальном ликворе не обнаруживаются. При патологии выявляются плазматические клетки на разных стадиях созревания. Особенно характерно появление плазмоцитов в ликворе больных рассеянным склерозом, гиперкинетическим прогрессирующим панэнцефалитом.

Моноцитоз наблюдается при нейросифилисе, рассеянном склерозе, хронических вялотекущих воспалительных процессах ЦНС.

Увеличение числа макрофагов в ликворе наблюдается при кровоизлиянии в ЦНС. Количество макрофагов в ликворе увеличивается при любом воспалительном процессе в ЦНС.

Химический анализ ликвора

Определение белка

К предварительным исследованиям белкового состава ликвора относятся пробы Панди и Нонне-Апельта. Эти пробы дают приблизительную информацию об уровне белка и соотношении концентрации альбумина и глобулинов в спинномозговой жидкости. Более точную информацию дает определение концентрации общего белка и электрофоретическое разделение белков спинномозговой жидкости.

Таблица 40. Референтные значения концентрации белка в люмбальном ликворе в зависимости от возраста

Возраст пациента	Концентрация белка (г/л)
Взрослые	0,15–0,45
Взрослые старше 60 лет	0,15–0,60
Дети: 0–30 дней 30–90 дней 90 дней – 6 мес.	 0,75–1,5 0,2–1 0,15–0,5

Увеличение концентрации белка в спинномозговой жидкости связано либо с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (травма, инфекционное поражение), либо с нарушением обратного всасывания белка из ликвора клетками паутинной оболочки (инфекционные поражения, механический блок оттока ликвора опухолью, абсцессом, спайками), либо с увеличе-

нием синтеза иммуноглобулинов лимфоцитами или плазматическими клетками в ЦНС (рассеянный склероз).

Классической причиной увеличения общего белка в ликворе является острый бактериальный менингит (74%–99%). При бактериальном менингите обычно отмечается увеличение концентрации белка в ликворе более 1 г/л. Определение общего белка в спинномозговой жидкости применяется в качестве одного из критериев для дифференциальной диагностики септических и асептических менингитов. При концентрации белка в ЦСЖ более 2 г/л чувствительность этого теста для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного менингитов составляет 86%, а специфичность – 100%. Сочетание цитоза более 1000 клеток/мкл, уровня белка в ЦСЖ более 5 г/л ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения бактериального менингита.

Сочетание значительного роста уровня белка в ликворе без соответствующего увеличения числа клеток известно как “белково-клеточная диссоциация”. Такая картина в ликворе наблюдается при синдроме Гуллиана-Барре, гигантоклеточном височном артериите, а также при блокаде ликворооттока, например, опухолью спинного мозга.

Уменьшение концентрации общего белка в спинномозговой жидкости наблюдается при нарушении целостности твердой мозговой оболочки в результате травмы или оперативного вмешательства.

Определение концентрации глюкозы в спинномозговой жидкости

Референтные величины: 2,75 – 4,4 ммоль/л (60% от плазмы крови для взрослых и 80% для детей).

Концентрация глюкозы в ликворе зависит от ее концентрации в крови, поэтому определение ее только в спинномозговой жидкости затрудняет или делает невозможным интерпретацию результатов. Необходимо при исследовании концентрации глюкозы в ликворе параллельно определять ее в крови и ориентироваться на соотношение концентрации глюкозы спинномозговой жидкости и крови. В норме это соотношение около 0,6.

Наиболее клинически значимым является уменьшение концентрации глюкозы в ликворе и соотношения глюкоза ликвора / глюкоза крови. Существуют три причины, приводящие к этому:

1) нарушение транспорта глюкозы в ЦНС; 2) увеличение гликолитической активности в ЦНС; 3) увеличение интенсивности утилизации глюкозы лейкоцитами и микроорганизмами, находящимися в ликворе. За счет последнего механизма наблюдается уменьшение концентрации глюкозы в ликворе при бактериальных менингитах (особенно при туберкулезных). Кроме бактериального менингита, к уменьшению концентрации глюкозы в ликворе могут приводить субарахноидальное кровоизлияние и метастатическое поражение оболочек мозга.

Считается, что при таких заболеваниях ЦНС, как вирусный менингит, энцефалит, абсцесс мозга, сифилис, опухоли мозга уровень глюкозы в ликворе чаще остается в нормальном диапазоне.

У больных с гипергликемией до 40 ммоль/л (предел насыщения систем транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер) наблюдается увеличение уровня глюкозы в ликворе на фоне нормального отношения глюкозы ликвора к глюкозе крови. При гликемии более 40 ммоль/л это отношение будет уменьшаться.

Бактериоскопическое исследование ликвора

Неотъемлемым элементом диагностики менингитов является микробиологическое исследование, включающее бактериоскопию окрашенных препаратов, обнаружение антигенов возбудителя в ликворе, выделение культуры возбудителя на питательных средах и определение антибиотикочувствительности.

В случае вероятности вирусного менингита объем микробиологических исследований определяется с учетом возраста пациента, сезонности и ареала обитания возбудителя. Диагноз вирусного менингита не всегда базируется на выделении этиологического агента из ликвора или биоптата мозга. Например, культуры энтеровирусов (полиовирус, коксаки-вирус и экховирус) лучше получать из глоточного отделяемого или кала. Поэтому у пациентов с предполагаемым диагнозом вирусного поражения ЦНС необходимо производить забор не только ЦСЖ, но и сыворотки (для определения специфических IgM в острой фазе заболевания), мазка из зева или прямой кишки (кала). Эпидемиологическая значимость того или иного возбудителя бактериального менингита варьирует в зависимости от возраста пациента.

Микроскопия окрашенных препаратов, полученных из осадка спинномозговой жидкости, является относительно простым и достаточно эффективным методом верификации диагноза менингита. Правильно приготовленный и окрашенный по Граму препарат ликвора (при условии тщательно проведенной микроскопии) помогает выявить возбудитель в 60–90% случаев.

В случае обнаружения при микроскопии Грам-положительных кокков, похожих на Streptococcus pneumoniae, мелких Грам-отрицательных коккобацилл, похожих на Haemophilus influenzae и Грам-отрицательных диплококков, схожих с Neisseria meningitidis, показано их незамедлительное серотипирование с использованием экспресс-тестов.

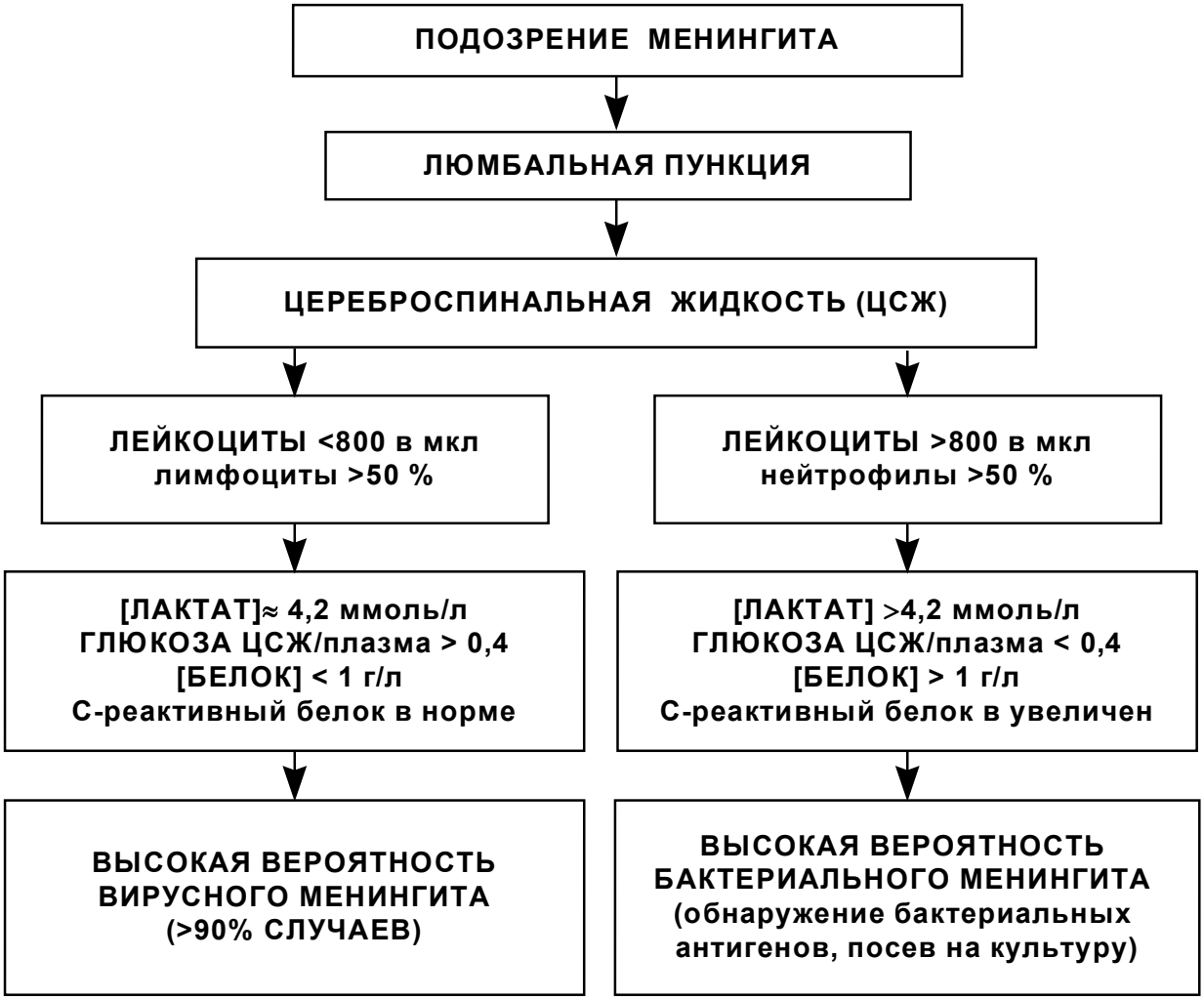
Таблица 41. Основные физиологические показатели цереброспинальной жидкости

ОБЪЕМ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ (ЦСЖ):	
Взрослые	90-150 мл
Новорожденные	10-60 мл
Скорость образования ликвора	0,35 мл/мин
Время полного замещения ликвора	6-8 ч
Время перемещения ликвора от места образования до люмбального отдела	1 ч
Давление цереброспинальной жидкости	90-180 мм ЦСЖ
Пределы колебания давления цсж при нагрузочных пробах	± 5-10 мм ЦСЖ

Таблица 42. Референтные значения основных лабораторных показателей цереброспинальной жидкости

Показатель	Значение
КОЛИЧЕСТВО ЭРИТРОЦИТОВ	0
КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ	
ВЗРОСЛЫЕ	0-5 в мкл.
ДЕТИ ДО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ	0-10 в мкл.
ДЕТИ 1-го ГОДА ЖИЗНИ	0-20 в мкл.
НОВОРОЖДЕННЫЕ	0-30 в мкл.
ХАРАКТЕР ЦИТОЗА	
ВЗРОСЛЫЕ	
ЛИМФОЦИТЫ	60% ±20%
МОНОЦИТЫ	30% ±15%
НЕЙТРОФИЛЫ	2% ±2%
НОВОРОЖДЕННЫЕ	
ЛИМФОЦИТЫ	20%±15%
МОНОЦИТЫ	70%± 20%
НЕЙТРОФИЛЫ	4% ±4%
ОБЩИЙ БЕЛОК	
ВЗРОСЛЫЕ до 60 лет	0.15 - 0.45 г/л
свыше 60 лет	0,15 - 0,6 г/л
ГЛЮКОЗА	2,75 - 4,4 ммоль/л
ЛАКТАТ	1,13-3,23 ммоль/л

Рис 11. Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного менингитов



Лабораторное исследование синовиальной жидкости

Лабораторное исследование синовиальной жидкости является основным в диагностике различных заболеваний суставов, а также помогает определить активность процесса, и в некоторых случаях определяет тактику лечения и мониторинг его эффективности.

Нормальная синовиальная жидкость обычно имеет схожий с плазмой крови химический состав. Образуется она в результате фильтрации плазмы через эндотелий сосудов и синовиальную оболочку в суставную полость. Некоторые составляющие синовиальной жидкости синтезируются непосредственно в суставную полость. К ним относятся гиалуроновая кислота, продуцируемая

синовиоцитами типа В и любрицин. Присутствие гиалуроната отличает синовиальную жидкость от других жидкостных сред организма и обеспечивает ее вязкость. Вязкость обеспечивает смазочные свойства жидкости и обеспечивает свободное движение суставных поверхностей. Повышенная вязкость может создавать определенные трудности в проведении некоторых лабораторных тестов, особенно при проведении цитометрии.

В норме синовиальная жидкость имеет низкое содержание лейкоцитов (<0,2 х 10^9/л) с преобладанием мононуклеаров (лимфоцитов). Эритроциты и кристаллы в норме не присутствуют и жидкость стерильна.

Проницаемость синовиальных мембран и капилляров изменяется под действием иммунологических, механических, химических или бактериологических факторов, вызывающих различной степени выраженности воспалительные процессы. Изучение морфологии жидкости и кристаллов, окраска по Граму, микробиологические тесты важны с точки зрения дифференциальной диагностики заболеваний суставов. Микроскопические исследования кристаллов также значимый компонент анализа. Используя специальные тесты, можно диагностировать тип артрита, что обеспечит эффективное лечение.

Целью лабораторного исследования синовиальной жидкости является установление природы и характера изменений, происходящих в суставе, и часто является основой для диагностики заболевания. Кроме того, исследование суставной жидкости делает возможной оценку активности воспалительного процесса и имеет огромное значение в тактике и мониторинге лекарственной терапии.

Объем лабораторных исследований включает:

1. Определение физических показателей: цвет, прозрачность, вязкость.
2. Микробиологический анализ: окраска по Граму, культуральные исследования.
3. Подсчет лейкоцитов и % содержания их различных форм.
4. Анализ морфологии кристаллов.
5. Другие виды исследований (определение концентрации белка, липидов, ревматоидного фактора, антиядерных антител).

Первая порция жидкости, собранная в стерильный шприц, предназначена для бактериологических исследований. Каплю жидкости помещают на предметное стекло для приготовления нативного препарата. В пробирку без антикоагулянта собирают жидкость для исследования органолептических свойств (цвет, прозрачность, вязкость), а также pH. В пробирке с антикоагулянтом жидкость используют для определения количества клеток, а также определяют вязкость методом Оствальда. После чего синовиальную жидкость в этой пробирке центрифугируют. Из осадка готовят нативный препарат и мазок, а надосадочную жидкость используют для определения концентрации белка, липидов, ревматоидного фактора, антиядерных антител.

В случае высокой вязкости жидкости обычно трудно провести микроскопический анализ. В этом случае можно использовать для разбавления жидкости буферную систему с гиалуронидазой, добавляемую в соответствующем объеме к синовиальной жидкости и дальнейшей инкубацией смеси при комнатной температуре.

Исследования, проводимые в жидкости без добавления антикоагулянта

Оценка физико-химических свойств синовиальной жидкости

Объем синовиальной жидкости зависит от вида сустава. Так, в коленном суставе количество синовиальной жидкости в норме не превышает 3,5 мл. Если в лабораторию доставлено очень небольшое количество жидкости, то одну каплю его используют для приготовления нативного препарата, вторую – для определения количества клеток и третью – для приготовления мазка по Граму.

В норме жидкость кристально прозрачна, вязкая. По цвету она соломенно-желтая, светло желтая (имеет сходство с белком куриного яйца) или бесцветная. При различных заболеваниях цвет может изменяться от ярко желтого до темно-бурого. При травмах сустава, гемофилии или артритах, вызванных кристаллами, синовиальная жидкость будет иметь кровянистый характер (первичная причина). Следует помнить, что кровянистая жидкость может быть получена в результате травмы сосуда во время пункции (вторичная причина). Чтобы отличить путевую кровь в

жидкости, необходимо после центрифугирования образца оценить надосадочную жидкость. Если цвет ее после центрифугирования стал светло-желтым или прозрачным, значит, кровь путевая. Темно-красный или темно-коричневый цвет супернатанта свидетельствует больше в пользу кровотечения в сустав. Ксантохромный оттенок (желтый) - индикатор кровотечения в сустав или то, что кровь уже была некоторое время в суставе.

Мутность образца увеличивается в присутствии белка, клеточных элементов, и преципитатов кристаллов. Мутность синовиальной жидкости обычно связана с:

- наличием липидов или кристаллов;
- увеличением числа клеток;
- бактериями;
- увеличением концентрации белка.

Вязкость может быть определена во время пункции сустава, а также в лаборатории.

Исследования, проводимые в жидкости с добавлением антикоагулянта

Обычно суставную жидкость собирают с добавлением гепарина (5000 ед/мл) – 1 капля на 5 мл жидкости. Однако на практике в качестве антикоагулянта можно использовать ЭДТА, цитрат натрия или оксалат кальция.

Определение количества клеток

Нормальная суставная жидкость содержит до 200 клеток в мл. Количество клеток значительно увеличивается при воспалениях и может достигать до 200000/мл при бактериальном поражении сустава.

Исследования, проводимые в надосадочной жидкости

Обычно для определения концентрации белка в синовиальной жидкости используется биуретовый метод. Нормальные величины до 3 г/дл. Увеличение концентрации белка характерно для воспалительных процессов суставной полости.

Для определения уровня глюкозы в синовиальной жидкости обычно используют глюкозоксидазный метод. Нормальный уровень глюкозы около 4,44 ммоль/л. Уменьшение уровня глюкозы характерно для воспалительных процессов.

Ревматоидный фактор представляет собой антитела, способные реагировать с человеческим и кроличьим IgE . Эти антитела могут относиться к различным классам имуноглобулинов (IgG, M, A). Для его определения используют латексовый метод.

Исследования, проводимые в осадке

Из осадка, полученного путем центрифугирования (предпочтительно цитоцентрифугирования) порции жидкости с антикоагулянтом, приготавливают нативный препарат (для обнаружения кристаллов и амилоида) и мазок.

Цитограмма суставной жидкости

Нормальная суставная жидкость содержит до 200 клеток в мкл. Их качественный состав в норме представляется следующим образом:

- моноциты 30 - 47%;
- лимфоциты 25 – 30%;
- нейтрофилы 6-25%;
- синовиоциты – до 4%.

При различных патологических состояниях могут появляться и другие клетки: плазмоциты, макрофаги, липофаги, клетки Рейтера, LE клетки, рагоциты, клетки с фрагментированными ядрами, эозинофилы, базофилы, фибробласты, хондроциты, адипоциты, клетки на различных стадиях митоза, злокачественные клетки и др.

Клетки синовиальной жидкости, появляющиеся при различной патологии

Плазмоциты – клетки диаметром 12-20 мкм. Они в большом количестве обнаруживаются при хронических вирусных поражениях суставов и множественной миеломе.

Макрофаги – большие по размерам клетки (20-50 мкм в диаметре).

Липофаги – это макрофаги, содержащие в цитоплазме большое количество вакуолей, наполненных каплями жира. Часто липофаги обнаруживаются при посттравматическом воспалении суставов или при гиперлипидемии.

Клетки Рейтера – это моноциты или макрофаги, которые полностью фагоцитировали целый нейтрофильный лейкоцит. По-

явление клеток Рейтера в больших количествах чаще всего наблюдается при реактивном воспалении суставов.

LE-клетки – это моноциты или гранулоциты, которые фагоцитировали измененное ядро другой клетки, называемое гематоксилиновым тельцем или LE-тельцем. LE-клетки появляются при системной красной волчанке, а также синдроме присоединения ревматоидного артрита к системной красной волчанке.

Рагоциты – это нейтрофилы, макрофаги, моноциты, синовиоциты и иногда лимфоциты, которые фагоцитировали иммунологические комплексы, содержащие чаще всего IgG или IgM. Рагоциты обнаруживаются в синовиальной жидкости при бактериальном артрите, острых воспалительных поражениях суставов, вызванных кристаллами, и ревматоидном артрите.

Клетки с явлениями пикноза ядра – это некротизированные нейтрофилы или лимфоциты, ядро которых фрагментировано на 2-6 округлых бесструктурных, гомогенных образования, окрашенные в темно-фиолетовый цвет. В цитоплазме могут обнаруживаться вакуоли и зернистость.

Эозинофилы **м**огут появляться при артрографии у пациентов с эозинофилией в крови или при кровоизлиянии в суставную щель.

Атипичные клетки появляются в синовиальной жидкости при синовиомах или метастазировании опухолей другой локализации в сустав. Дифференцировка этих клеток основана на цитологических, гистологических и иммунологических исследованиях.

Анализ кристаллов синовиальной жидкости

Идентификация специфических кристаллов синовиальной жидкости особенно важна с точки зрения дифференциальной диагностики артритов.

Кристаллы могут преципитировать в полость сустава и вокруг сустава и вызывать симптомы подагрического артрита. Вид подагрического поражения определяется типом кристаллов. Идентификация специфических кристаллов подтверждает диагноз поражения сустава и требует микроскопического исследования и точной интерпретации результатов.

Диагностическая ценность исследования синовиальной жидкости в клинической практике

На основании лабораторного исследования выделяют три основных типа патологической синовиальной жидкости.

Тип I – невоспалительный

Жидкость соломенного или желтого цвета, прозрачная, вязкая, pH около 7,2-7,4. При проведении пробы Ропеса образуется компактный плотный сгусток. Концентрация глюкозы в жидкости несколько ниже, чем в сыворотке (разница не превышает 0,5 ммоль/л). Концентрация белка находится в пределах нормы, цитоз не превышает 2000 клеток в мкл, гранулоциты составляют менее 25%.

Тип II – воспалительный

Цвет жидкости желтый или молочно-желтый. Жидкость различной степени мутности, pH – 7,1-6,8, вязкость снижена, в пробе Ропеса образуется хлопьевидный осадок. Концентрация глюкозы ниже, чем в сыворотке (разность может превышать 2,2 ммоль/л). Концентрация белка увеличивается пропорционально активности воспалительного процесса. Уровень цитоза зависит от этиологического фактора, вызвавшего воспаление сустава, и может составлять от 2000 до 75000 в мкл с преобладанием гранулоцитов. При воспалении, вызванном кристаллами, они могут выявляться внутри фагоцитирующих клеток или располагаться внеклеточно.

Тип III – септический

Жидкость желто-серая, мутная, pH обычно составляет около 6,6, вязкость значительно снижена. Концентрация глюкозы значительно снижается (разница по сравнению с сывороткой может быть более 3,33 ммоль/л). Концентрация белка достигает 56 г/л. Количество клеток увеличивается до 200000 в мкл с преобладанием гранулоцитов.

Таблица 43. Результаты лабораторного исследования синовиальной жидкости при инфекционных артритах разной этиологии

Инфекция	Цитоз (в мкл)	Характер цитоза	Концентрация глюкозы (ммоль/л)	Характер сгустка в пробе Ропеса
Нет	200-600	Мононуклеары	4,44	Компактный
Острый бактериальный артрит	10,000 – 100,000	> 90% ПМН	<2	Хлопьевидный осадок
Грибковый артрит	3000-30,000	> 70% ПМН	Норма или <4,44	Рыхлый
Туберкулезный артрит	10,000-20,000	50-70% ПМН	около 3	Рыхлый

Вирусные артриты

Возбудителями данной патологии чаще всего являются вирусы краснухи, гепатита В, свинки, Эпштейна-Барра, человеческого иммунодефицита. В синовиальной жидкости можно выявить вирусные антигены, специфичные антитела и снижение концентрации комплемента. При поражении вирусом краснухи вязкость и концентрация белка в синовиальной жидкости в норме. Цитоз может достигать 60000 клеток в мкл с преобладанием мононуклеаров. При артритах, вызванных вирусом гепатита В, синовиальная жидкость имеет воспалительный характер (тип II). Концентрация белка и количество клеток увеличены. Концентрация глюкозы практически всегда в пределах нормы, что позволяет дифференцировать данный тип синовиальной жидкости от септического.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия. – С-Петербург: НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ. 1999. 367 с.
2. Клиническая биохимия под ред. Ткачука В. А. – Москва: Изд. дом «ГОЭТАР – МЕД». 2004. 506 с.
3. Чиж А. С., Пилотович В. С., Колб В. Г. Нефрология и урология. – Мн.: Вышэйшая школа. 2004. 463 с.
4. Вандер А. Физиология почек – С-Петербург: Питер. 2000. 252 с.
5. Джеймс А. Шерман Патофизиология почки. – С-Петербург: НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ. 1999. 205 с.
6. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. – Москва: БИНОМ. 1999. 621 с.
7. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. - Лабораторная гематология. М.:Издательство Юнимед –пресс, 2002.
8. Любина А. Я., Ильичева Л. П. и соавторы - "Клинические лабораторные исследования" - Москва, "Медицина", 1984 г.
9. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. Под ред. Е. А. Кост. Москва "Медицина" 1975 г.
10. Справочник "Лабораторные методы исследования в клинике" под редакцией Меньшикова В. В. - Москва, "Медицина", 1987 г
11. Камышников В. С. Карманный справочник врача по лабораторной диагностике - Москва, «МЕДпресс-информ», 2007 год.
12. Л. В. Козловская, А. Ю. Николаев. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. Москва, Медицина, 1985 г.
13. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. Под ред. проф. М. А. Базарновой, проф. В. Т. Морозовой. Киев, "Вища школа", 1988 г.
14. Фред Дж. Шиффман. "Патофизиология крови". Пер. с англ. - М. - СПб.: "Издательство БИНОМ" - "Невский Диалект", 2000 г.
15. Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. - Москва: Триада-Х, 1997 г.
16. Ю. В. Первушин, С. А. Луговская, Л. А. Марченко, Н. И. Ковалевич - Гематологические исследования в клинической лабораторной диагностике. Учебное пособие: - Ставрополь. - 2006 г.

Учебное пособие

Лелевич Сергей Владимирович
Воробьев Виталий Владимирович
Гриневич Татьяна Николаевна

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического и медико-психологического факультетов

Ответственный за выпуск: В.В. Воробьев

Компьютерная верстка: С.В. Петрушина
Корректор: Л.С. Засельская

Подписано в печать 30.11.2011
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 10. Уч.-изд. л. 6,3. Тираж 99 экз. Заказ 225 .

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно